

**ZUR ÄTIOLOGIE
DER GALLENSTEINPANKREATITIS**

Günther Dengl

1976

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med. E. Buchborn

ZUR ÄTIOLOGIE DER GALLENSTEINPANKREATITIS



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Günther Dengl

aus

Temeschburg

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. M. M. Forell

Mitberichterstatter: Prof.Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 1976



Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	Koinzidenzen von Gallensteinerkrankungen und akuter Pankreatitis in chirurgischen Kollektiven	2
1.2.	Koinzidenzen von Gallensteinerkrankungen und chronischer Pankreatitis in chirurgischen Kollektiven	5
2.	Ätiologische Theorien zur Gallensteinpankreatitis	7
2.1.	Grundsätzliche Überlegungen	7
2.2.	Zwei Hauptprinzipien der Ätiologie	10
2.3.	Erkenntnisse zum ätiologischen Prinzip der mechanischen Steineinwirkung	11
3.	Das ätiologische Prinzip der lithogenen Galle	16
3.1.	Begriffsbestimmung	16
3.2.	Einfluß normaler Galle auf die Funktion des Pankreas	17
3.3.	Das Problem der lokalen, cholinergen Stimulierung des Pankreas	23
3.4.	Die Zusammensetzung lithogener Galle	27
3.5.	Der Einfluß lithogener Galle auf die Funktion des Pankreas	31
4.	Prüfung der Pankreasfunktion bei Gallenstein- und cholezystektomierten Patienten	33
4.1.	Methodik und Durchführung der Untersuchung	35
4.2.	Patienten	36
4.3.	Statistische Auswertung	37
4.4.	Ergebnisse	38
4.5.	Diskussion der Ergebnisse	53
5.	Literaturverzeichnisse	60

1. Einleitung

Ein gehäuftes, gemeinsames Auftreten von Gallensteinen und akuter Pankreatitis wurde bereits im letzten Jahrhundert festgestellt. OPIE (118) beschrieb als erster die Möglichkeit der Verlegung des Ductus choledochus durch einen Papillenstein, die einen Rückfluß von Galle in den Pankreasgang zur Folge haben kann und so eine hämorrhagische Pankreatitis auslöst.

Zahlreiche Arbeiten, die auf diese Veröffentlichung folgten, versuchten die Ätio-Pathogenese der akuten Pankreatitis auch für jene Fälle zu klären, wenn das Gallensteinleiden nicht wie in der Beschreibung von OPIE durch den im Grunde seltenen (nach Davis 1970, etwa 7 - 8% der Fälle) dramatischen Vorgang des Papillensteines pathologische Veränderungen des Pankreas hervorruft.

Bis heute ist es jedoch nicht gelungen, ein ätiologisches Prinzip zu formulieren, das auch jene Fälle erklären könnte, in denen Cholelithiasis ohne Cholezystitis und bei völlig ruhigem Steinverhalten von akuter Pankreatitis begleitet wird (3, 103).

Im folgenden werden die Koinzidenzen zwischen Gallensteinerkrankung einerseits und akuter sowie chronischer Pankreatitis andererseits verglichen.

Es folgt eine Übersicht ätiologischer Theorien über den Zusammenhang von Cholelithiasis und akuter Pankreatitis, die auch heute in einzelnen Fällen ihre Gültigkeit bewahrt haben.

Sodann wird auf Untersuchungen eingegangen, die, wie es scheint, Ansätze enthalten, noch ungeklärte Koinzidenzen von Gallensteinleiden und Pankreatitis ätiologisch aufzuhellen.

Schließlich wird im experimentellen Teil der Arbeit der noch weitgehend unberücksichtigten Frage, ob bereits lithogene Galle Pankreasfunktionsstörungen auslöst, nachgegangen.

1.1. Koinzidenzen von Gallensteinerkrankung und akuter Pankreatitis in chirurgischen Kollektiven

Die Mehrzahl der Autoren ist sich über die Koinzidenz von Gallensteinerkrankung und akuter Pankreatitis einig. Im einzelnen finden sich jedoch sehr unterschiedliche Angaben über das zahlenmäßige Zusammentreffen von Cholelithiasis und akuter Pankreatitis. Sie reichen von der Leugnung eines engeren Zusammenhangs von Gallenstein- und Pankreaserkrankungen in der Statistik von SCHREIBER und HOFFMANN (1956), des Pathologischen Instituts in Leipzig aufgrund von 27.737 Obduktionen - zitiert bei HESS (78) - bis zur Beschreibung hoher Koinzidenzen von 80% und mehr der akuten Pankreatitisfälle mit Gallensteinleiden (54, 154, 156, 166).

Mit ein Grund für die unterschiedlichen Angaben scheint zu sein, daß die Häufigkeit des Zusammentreffens mit Gallensteinleiden relativ gering ist, wenn die akute Pankreatitis durch einfache Feststellung einer Hyperamylasämie diagnostiziert wird, SARLES (138). Statistische Aufstellungen sollten nur nach anatomischer Kontrolle des Befundes gemacht werden.

Sodann läßt sich ein Teil der Diskrepanzen in den zahlenmäßigen Angaben der Koinzidenzen zwischen Gallensteinerkrankung und akuter Pankreatitis dadurch erklären, daß es bei der Untersuchung der Koinzidenz prinzipiell die Möglichkeit gibt, entweder von der Beobachtung akuter Pankreatitis auszugehen und nach Gallensteinleiden zu fahnden, oder umgekehrt bei Gallensteinpatienten nach Pankreasbeteiligung zu forschen.

KUNTZEN und ein Teil der im folgenden aufgeführten Autoren geht von der Beobachtung an Patienten mit akuter Pankreatitis aus.

KUNTZEN (91) nimmt einen kausalen Zusammenhang zwischen Gallensteinleiden und akuter Pankreatitis als gesichert an, da in 70% aller Fälle ein gleichzeitiges Gallensteinleiden verzeichnet wird. Choledochussteine werden in 14% und eingeklemmte Papillensteine in 4,4% der Fälle angetroffen.

EDLUND (42, 43) fand bei 1/3 der Fälle von Gallensteinpankreatitis Choledochussteine.

ACOSTA (1) ist der Ansicht, daß die Frage, ob Steine, die durch

die Papille wandern, akute Pankreatitis auslösen, nur beantwortet werden könne, wenn eine systematische Untersuchung des Stuhls der Patienten nach Gallensteinen durchgeführt werde. In diesem Fall aber, so wird gezeigt, konnten von 36 Patienten mit Gallensteinen und akuter Pankreatitis bei 34 Patienten Gallensteine im Stuhl jeweils nach Pankreatitisschüben gefunden werden.

Von der umgekehrten Fragestellung, nämlich der nach Pankreas-erkrankung bei Gallensteinpatienten, geht WEITZ (171) aus. Nach ihm, der von 1.700 Patienten berichtet, die wegen Gallensteinleiden operiert wurden, bestand nur in 9% der Fälle eine schwere oder mittelschwere Begleitpankreatitis. Nimmt man die Fälle mit geringer Pankreasbeteiligung hinzu, so sind es 17,7%. Offensichtlich kommt WEITZ zu diesen, im Vergleich zu anderen Arbeiten, niedrigen Zahlen, weil er von Gallensteinerkrankungen ausgeht und nicht von der akuten Pankreatitis.

Geht man von der, wie sich zeigen wird, richtigen Annahme aus, Cholelithiasis verursache akute Pankreatitis, erkennt man, daß eine Statistik, wie die von WEITZ, die Tendenz hat, eine geringere Koinzidenz zu ergeben als die eigentliche, da jene Pankreatitiden, die möglicherweise erst bei längerem Bestehen eines Gallensteinleiden ausgelöst würden, nicht erfaßt wurden.

Andererseits muß berücksichtigt werden, daß Statistiken, die von der Beobachtung der akuten Pankreatitis ausgehen (siehe Tabelle 1) und nach Gallensteinleiden dieser Patienten fahnden, recht hohe Koinzidenzen erbringen, diese jedoch nicht schon den Beweis für einen kausalen Zusammenhang Gallensteinerkrankung - Pankreatitis darstellen, oder auf einen solchen Zusammenhang ohne weiteres schließen lassen.

In Tabelle 1 wurden die statistischen Angaben über die Koinzidenz von Cholelithiasis und akuter Pankreatitis - nach der eben erörterten, unterschiedlichen Fragestellung aufgeschlüsselt - zusammengestellt. Nach diesem statistischen Material kann ein enger Zusammenhang von Gallensteinerkrankungen und akuter Pankreatitis angenommen werden.

Die akute Pankreatitis, die bei Gallensteinpatienten angetrof-

fen wird, wird von WANKE (167) als "Biliäre Pankreatitis", von SEIFERT (143) als "Satellitenpankreatitis" bezeichnet. SCHMIEDEN sieht in der akuten Pankreatitis die Zweiterkrankung des Gallensteinleidens (149).

Tabelle 1 Cholelithiasis und akute Pankreatitis

		Fälle Cholelithiasis		Alko-	unbek.
		n		lismus	Ätiologie
A. An akuter Pankreatitis erkrankte Patienten mit Gallensteinnachweis					
	Goleke ¹⁾	(1924)	437	47,6%	
(149)	Schmieden	(1927)	1278	69,8% (Sammelstatistik)	
			38	81 % (eigene Statistik)	
(66)	Grießmann	(1939)	?	94,2%	
(4)	Altvater	(1953)	86	61,6%	
(91)	Kuntzen	(1959)	?	70 %	
(107)	Melzer	(1959)	123	89,9%	
(101)	Maurer	(1960)	75	66 %	
(156)	Schumann	(1961)	138	81 %	
(54)	Franke	(1963)	Sammelst.	60 %	
(138)	Sarles	(1964)	70	54 %	- 46 %
(42)	Edlund	(1970)	188 klin.	75 %	13% 12 %
			Autop.	56 %	26% 18 %
(99)	Marks	(1973)	140	26 %	28% 20 %
(60)	Gillepsie	(1973)	93	34 %	22% 37,6%
B. Gallensteinpatienten mit Begleitpankreatitis					
(171)	Weitz ²⁾	(1959)	1700	17,7%	
(54)	Franke	(1963)	?	μ 22 %	
(102)	Maurer	(1971)	521	18,2%	

¹⁾ zitiert bei Schmieden (149)

²⁾ hier wurden zu den Begleitpankreatitiden auch die Fälle geringerer Pankreasbeteiligung hinzugerechnet

1.2. Koinzidenzen von Gallensteinerkrankungen und chronischer Pankreatitis in chirurgischen Kollektiven

Die Begriffsbestimmung der chronischen Pankreatitis ist sehr uneinheitlich. Darin besteht die Hauptschwierigkeit des Vergleichs von Literaturangaben. Das Symposium über Ätiologie und Pathologie der Pankreatitis in Marseilles (1963) brachte eine gewisse Klärung der Begriffe. Hier entschied man sich zu unterscheiden zwischen:

1. akuter und akut rezidivierender Pankreatitis, und
2. chronischer und chronisch rezidivierender Pankreatitis.

Wenn diese Einteilung auch schon weitgehend benutzt wird, so ist es zu einer völligen Übereinstimmung der Begriffe sicher noch nicht gekommen. Das wesentlichste Merkmal der chronischen Pankreatitis ist jedenfalls der dauernd fortschreitende Parenchymuntergang.

Bis vor kurzen gingen - wohl wegen der unklaren Begriffe - auch die Auffassungen über die Ätiologie der chronischen Pankreatitis noch weit auseinander.

SARLES (137) nimmt für akute und chronische Pankreatitis ganz verschiedene Ätiologien an.

Dieser Auffassung trat CREUTZFELDT (32) entgegen und zeigt anhand einer Zusammenstellung von 15 Literaturstellen, daß Alkoholismus und Gallensteinerkrankungen an der Ätiologie der chronischen und akuten Pankreatitis annähernd gleichbeteiligt sind. Ähnliche Ansichten vertritt BERGER (12) und KOURIAS (190).

Auch BECKER (11) hält jede Art der Schädigung der Bauchspeicheldrüse für eine mögliche Ursache einer chronischen Pankreatitis und sieht einen fließenden Übergang in der Ätiologie der chronischen und akuten Pankreatitis.

Im Gegensatz zu diesen Ansichten scheint sich in den letzten Jahren die Auffassung gefestigt zu haben, wonach in der Ätiologie der chronischen Pankreatitis der Alkoholismus die überragende Rolle spielt, die Gallenerkrankungen hingegen weit weniger als Ursache beteiligt sind.

Tabelle 2 Cholelithiasis und chronische Pankreatitis

			Fälle n	Cholelithi- asis	Alkoho- lismus	unbek. Ätio- logie
(32)	Creutzfeldt	(1970)	1778	27,2%	36,6%	36,2%
(139)	Sarles	(1970)	?	2 %	80 %	18 %
(5)	Amann	(1973)	102	2 %	2% 63 %	22 %
(58)	Gastard	(1973)	263		84,8%	
(82)	Ishii	(1973)	150	10 %	32,6%	42,5%
(99)	Marks	(1973)	543	1 %	10% 80 %	9 %
(109)	Moshal	(1973)	99	4 %	96 %	
(162)	Uys	(1973)	86	8 %	62 %	

Die Auffassung von SARLES (138), daß ein Zusammenhang von chronischer Pankreatitis und Cholelithiasis sehr selten ist, findet gerade in den neueren statistischen Untersuchungen eine Bestätigung. Tabelle 2 bringt eine Übersicht einiger neuerer Literaturangaben über Koinzidenzen von chronischer Pankreatitis und Cholelithiasis, bzw. Alkoholismus.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die akute Pankreatitis durch hohe Beteiligung von Gallensteinerkrankungen gekennzeichnet ist, während bei der chronischen Pankreatitis die Beteiligung von Gallensteinleiden gering ist.

2. Ätiologische Theorien zur Gallensteinpankreatitis

2.1. Grundsätzliche Überlegungen

Mit dem Begriff Gallensteinpankreatitis wird ganz allgemein das gemeinsame Auftreten von Gallensteinerkrankungen und Pankreatitis bezeichnet.

LANCERAUX formulierte 1899 die Hypothese des Gallerückflusses als mögliche Ursache akuter Pankreatitis. OPIE (118) fand nach Autopsie eines an akuter Pankreatitis verstorbenen Patienten einen in der Papilla vateri eingeklemmten Gallenstein und formulierte die "common channel"-Theorie. Danach beschäftigten sich zahlreiche Arbeiten mit dem Problem der Ätio-Pathogenese der Gallensteinpankreatitis.

Grundsätzlich kann man drei Möglichkeiten unterscheiden:

1. Gallensteinerkrankung verursacht Pankreatitis
2. Gallensteinerkrankung und Pankreatitis haben eine gemeinsame Ursache
3. Pankreatitis verursacht Gallensteinerkrankung.

Für jede dieser drei Hypothesen zitiert McCUTCHEON (103) eine Reihe von Autoren. Die dritte Hypothese scheint sehr unwahrscheinlich, sie wird auch von McCUTCHEON verworfen. (Gegen sie spricht auch die Tatsache, daß Gallensteinerkrankung viel allgemeiner ist als akute Pankreatitis.) Es bleibt Hypothese 1 und 2 zu untersuchen. McCUTCHEON tritt sehr entschieden für Hypothese 2 ein, d.h. der Hypothese einer gemeinsamen Ursache für Gallensteinerkrankung und Pankreatitis. So sieht auch BARTLETT (25) in einer Funktionsstörung des muskulären Systems des choledochoduodenalen Übergangs eine mögliche gemeinsame Ursache für die Entstehung von Gallensteinen sowie Rezidivschüben von Pankreatitis.

Diese Hypothese scheint jedoch angesichts seither erschienener, umfangreicher Literatur über Gallensteinpathogenese wie auch über die Pathogenese der Pankreatitis unwahrscheinlich. Mit ziemlicher Gewißheit ist daher ein kausaler Zusammenhang Cholelithiasis - Pankreatitis in dem Sinne anzunehmen, daß Cholelithiasis als Ursache für akute Pankreatitis zu gelten hat (32).

Unter der Hypothese: Gallensteinerkrankung verursacht Pankreatitis, stellt sich das Problem ihres Zusammenhangs wie in Abb. 1 dar.

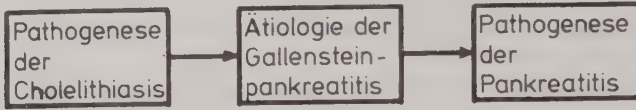


Abb.1

Nach heutigem Erkenntnisstand weist gerade das "Zwischenstück" in der Kausalkette Gallensteinerkrankung - Pankreatitis, nämlich die Ätiologie der Pankreatitis, die größten Unklarheiten auf. Die Bemühungen seit OPIE gingen hauptsächlich in Richtung der Aufklärung der Pathogenese der Pankreatitis (32,35,36,45, 46,68,71,70,67,106,115,116,123,135,145,150,151,152,155). CREUTZFELDT(32) spricht für die Untersuchung der Pathogenese der Pankreatitis die Forderung aus, die pathogenetischen Hypothesen müßten den bekannten ätiologischen Faktoren entsprechen. Bei der Pathogenese sind grundsätzlich zwei Probleme zu unterscheiden: enzymatische Prozesse, die zu den typischen histopathologischen und physiopathologischen Veränderungen am Pankreas führen, sowie der Mechanismus zur Aktivierung der Enzyme. In Tabelle 3 wird eine Übersicht der wichtigsten pathogenetischen Prozesse, die in den zitierten Arbeiten beschrieben werden, gebracht. Eine Kenntnis dieser Prozesse scheint auch für die ätiologische Untersuchung wichtig, da auch für sie die Forderung gilt, den bereits erkannten pathogenetischen Prinzipien zu entsprechen.

aktiviertes Agens	patho-anatomische Veränderung
Proteolytische Enzyme	
Trypsin Chymotrypsin Elastase	→ - ausgedehnte Hämorrhagien - Gefäßschäden - Thromben
Lysosomale oder mitochondriale Zelleigene Proteasen	
Kalikrein	→ - Interstitielle Ödeme - Leukozyteninvasion
Lipolytische Enzyme	
Lipase + Gallensäure	→ Fettgewebsnekrose
Phospholipase A	→ <u>in Gegenwart</u> <u>von Gallensäure</u> (Glycerophospholipid) Lysophospholipid Gewebsnekrose
Detergentien	
Gallensäure	→ (Detergenswirkung) Koagulationsnekrose von Azinuszellen

2.2. Zwei Hauptprinzipien der Ätiologie

Es soll nun der kausale Zusammenhang, wie er in Abb. 1 gezeigt wurde, etwas ausführlicher dargestellt werden, um besser zeigen zu können, für welche Fälle die Ätiologie der Gallensteinpankreatitis noch unerforscht ist.

Zur Entstehung der Gallensteine scheint es Voraussetzung zu sein, daß die Leber lithogene Galle (siehe Seite 28) produziert, aus der Gallensteine auskristallisieren. Bei vorliegender Cholelithiasis ist zu berücksichtigen, daß neben den Gallensteinen weiterhin lithogene Galle sezerniert wird.

Zur Ätiologie müßte somit der Einfluß eines jeden Faktors für sich (lithogene Galle - Gallensteine) wie auch ihr gemeinsamer Einfluß auf das Pankreas untersucht werden. Dieser Zusammenhang ist in Abb. 2 dargestellt.



Abb. 2

Somit lassen sich zwei Hauptprinzipien der Gallensteinpankreatitis formulieren:

- I. Mechanische Steineinwirkung
- II. Lithogene Galle

Im folgenden wird näher auf diese beiden ätiologischen Prinzipien eingegangen.

2.3. Erkenntnisse zum ätiologischen Prinzip der Steineinwirkung

Aufgrund klinischer Beobachtungen an Patienten mit Cholelithiasis nimmt WEITZ (171) wie auch WENSE (172) für Gelbsuchtschübe und Erscheinungen am Pankreas denselben ursächlichen Mechanismus an. Da jedoch nach WEITZ Gallensteine relativ selten gefunden werden, nimmt er nicht Steineinklemmung als Ursache für den Rückstau von Galle an, sondern funktionelle, dyskinetische Vorgänge, Spasmen von Gallengang und Papille, die wohl indirekt durch mechanische Reizung des Gallengangsystems durch Gallensteine ausgelöst werden.

Für diese Erklärung der Cholestasis mit pankreatischer Beteiligung tritt auch EDLUND (42) ein. Gerade die sogenannten "idiotischen" Pankreatitiden könnten z.T. wenigstens auf diese Weise erklärt und somit auf biliäre Ursachen zurückgeführt werden. EDLUND betrachtet aber auch den eingeklemmten Stein im gemeinsamen Ausführungsgang als relativ häufige Ursache einer biliären Pankreatitis.

FRANKE (54) hält Steinwanderungen, bzw. Choledochussteine bei 28% der Gallensteinträger für gegeben. (Leider wird nicht angegeben, wieviel davon zu einer Pankreasbeteiligung führen.)

ACOSTA (1) ist der Ansicht, daß die Möglichkeit des Abwanderns von Choledochus- oder Papillensteine in das Duodenum und danach in den Stuhl nicht genügend berücksichtigt wird. Dazu müßte eine systematische Untersuchung des Stuhls der Patienten vorgenommen werden. So fand er bei 34 der 36 Patienten mit Gallensteinen und Pankreatitis Steine im Stuhl gegenüber von drei Fällen der 36 Kontrollpersonen mit Gallensteinen aber ohne Pankreatitis. Was die Methode der Untersuchung betrifft, so wird sie in gewissem Sinne von HERZOG (77) kritisiert, der die Schlußfolgerung ACOSTA's, es würden nur selten wandernde Steine angetroffen, die keine akute Pankreatitis hervorgerufen hätten, angezweifelt, da die Kontrollpersonen nichtwandernde Steine mit Cholezystitis hatten. HERZOG schlägt vor, um eine strengere Beziehung zwischen Abwanderung von Gallensteinen und Schüben akuter Pankreatitis zu erhalten, sollte man den Stuhl auch in

den symptomfreien Perioden genauestens nach Steinen untersuchen, um so die Zahl der Steine, die keine Pankreatitis auslösen, zu ermitteln.

Demgegenüber zeigt LATASTE (94) in seiner klinischen Studie, daß keineswegs alle eingeklemmten Steine eine Pankreatitis auslösen. Bei 1.240 chirurgischen Eingriffen am Gallengangssystem fand man bei 280 Patienten Lithiasis der Hauptgallengangswege, davon 58 eingeklemmte Steine: 40 in der Papille, 18 im unteren Teil des Choledochus. Nur in 13 Fällen von Papillensteinen wurde eine akute Pankreatitis diagnostiziert.

Eine entzündliche Veränderung der Papilla vateri fand NARDI (113) bei 75% seiner Patienten, bei denen eine "Pankreatitis unbekannter Ursache" diagnostiziert wurde. Papillitis, die z.T. durch die Passage von Gallensteinen durch die Papilla vateri hervorgerufen wurde, scheint eine bislang zuwenig beachtete Ursache biliärer Pankreatitis zu sein.

Eine wichtige ätiologische Rolle spielt bei der akuten Pankreatitis der Rückfluß von Duodenalinhalt in den Pankreasausführungsgang. Der Ansicht McCUTCHEON's (103, 104) jedoch, der Rückfluß von Duodenalinhalt sei der einzige ätiologische Mechanismus bei der akuten Pankreatitis, widerspricht eine Reihe von Literaturangaben (32, 168, 150, 151).

Zum bilio-pankreatischen Reflux wurden von PINOTTI (126) genauere Untersuchungen an 11 Patienten kurz nach Cholezystektomie gemacht. Der Autor macht die Feststellung, daß bei Fasten oder leerem Magen unter sonst normalen Bedingungen ein Rückfluß in den Ductus wirsungi möglich ist. Nach fetten Mahlzeiten ist dagegen ein Rückfluß im allgemeinen nicht möglich, da er eine Druckschwelle von 50 cm H_2O überwinden müßte, bedingt durch einen größeren Sekretionsdruck des Pankreas. Ein Rückfluß in diesem Fall wäre wohl nur bei pathologischen Veränderungen des Gallengangsystems möglich.

Damit steht PINOTTI allerdings im Widerspruch zu PORCHER (130) und den Ergebnissen der neueren, recht umfangreichen Untersuchungen am Hund von HANSSON (72). Diese gelangten zu der Feststellung, daß ein Gallerückfluß immer - bei Fasten oder nach reichen Mahlzeiten - möglich ist.

LAGERLÖF (93) ist der Ansicht, daß ein Gallerückfluß sowohl bei Pankreatitispatienten als auch bei Gesunden anzutreffen ist, einem Gallereflux an sich also keine pathologische Bedeutung zukäme.

Damit einem Gallerückfluß hinsichtlich einer akuten Pankreatitis ätiologische Bedeutung zukommt, müssen die Druckverhältnisse im Gallen- und Pankreasgangsystem pathologisch verändert sein, wie es bei Steineinklemmung oder pathologischen Veränderungen am Gallengangsystem (Spasmen, Papillenstenose, Papillitis) der Fall ist, und (oder) die Galle selbst muß pathologisch verändert sein.

Bei KUNTZEN (91) werden als mögliche pathologische Faktoren einer Pankreatitis bei Gallensteinerkrankung angegeben:

1. Ampullensteine, 2. Papillenödeme und Entzündungen, 3. bilio-pankreatischer Rückfluß, 4. duodeno-pankreatischer Rückfluß.

WEINER (170) stellt eine eingehende Untersuchung über die Möglichkeit wechselseitiger lymphogener Fortleitung pathologischer Prozesse zwischen dem Gallengangsystem und Pankreas an. Bei Versuchen am Hund wird gezeigt, daß unter normalen Bedingungen die Lymphe vom Gallengangsystem und Pankreas eine Gruppe von paraduodenalen Lymphknoten in der Nähe des Endes des gemeinsamen Ausführungsganges passieren, von wo die gemeinsame Lymphe zum Ductus thoracicus und zur Cysterna chyli gelangt. Ein Lymphübertritt von der einen Seite zur anderen des Systems ist möglich. Sodann zeigt WEINER, daß eine akute Cholezystitis über den Lymphweg eine Pankreatitis auslösen kann und umgekehrt. Der Prozeß wird bei einer Ligatur des Ductus thoracicus verstärkt.

In einer gefäßanatomischen Untersuchung bringt OTTO (122) den Nachweis einer direkten Venenverbindung zwischen Gallenblase und Pankreaskopf. Die Gallenblasenvenen stehen über die den Ductus cysticus und die Arteria cystica begleitenden Venen und die Choledochusvenen mit den Venenarkaden des Pankreaskopfes in einer direkten Verbindung. Eine wechselseitige Beeinflussung von Gallenblase und Pankreaskopf auf venösem Wege ist also möglich.

Alle genannten Arbeiten, die eine Erklärung für die Entstehung der Pankreatitis bei Gallensteinerkrankung bringen, gehen im Grunde von einem ätiologischen Prinzip aus: der mechanischen Einwirkung der Gallensteine auf das Gallengangsystem. Von diesem Prinzip lassen sich folgende ätiologische Faktoren ableiten:

- A. Rückfluß von Duodenalinhalt
- B. Rückfluß von Galle
- C. Rückfluß von Lymphe
- D. Hämatogene Aussaat

Aus diesen vier Faktoren ergibt sich eine Vielzahl von ätiologischen Einzelprozessen, die zu einer Pankreatitis führen. Sie sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4 Ätiologie der Gallensteinpankreatitis nach dem
Prinzip der mechanischen Steineinwirkung

Ätiologische Faktoren	Ätiologische Einzelvorgänge
A. Rückfluß von Duodenal- inhalt	- organisch veränderte Papille (Fortgeleiteter Entzündungsprozeß ausgelöst durch mechanischem Druck der Gallensteine) - funktionelle Störung der Spinktermuskulatur (paradoxe Reaktion auf Steineinklemmung im oberen Choledochus) - Ausweitung der Papille nach Steindurchtritt - Umkehrung der Druckverhältnisse
B. Rückfluß von Galle	- duodenumnahe Steineinklemmung - passagere Steineinklemmung - Papillen- und Ostiumstenose - Spasmen des Sphinkter Oddi (paradoxe Reaktion auf Steineinklemmung im oberen Choledochus) - Papillitis
C. Rückfluß von Lymphe	- lymphogene Fortleitung entzündlicher Prozesse: - Begleitcholezystitis (als Folge von nekrotisierendem, mechanischem Steindruck in der Gallenblase)
D. Hämatogene Aussaat	- über venöse Verbindung Fortleitung entzündlicher Prozesse: - Begleitcholezystitis (als Folge eines Steindrucks in der Gallenblase)

3. Das ätiologische Prinzip der lithogenen Galle

3.1. Begriffsbestimmung

Was alle bis hier zitierten Arbeiten unberücksichtigt lassen, ist die Frage, ob nicht auch die bei Gallensteinerkrankungen veränderte Galle einen pathogenen Einfluß auf das Pankreas hat. Dabei ist aus der Literatur die Tatsache wohlbekannt, daß es zahlreiche Fälle von Pankreatitis bei der Gallensteinerkrankung gibt, ohne daß ein dramatisches "Steingesehen" für die Pankreatitis verantwortlich gemacht werden kann.

Die Ätiologie der Pankreatitis bei Gallensteinerkrankung mit völlig ruhigen Gallensteinen und nicht entzündlichem Gallengangssystem ist bis heute ungeklärt (15,103,104,138).

Im folgenden wird auf die unberücksichtigte Möglichkeit der ätiologischen Rolle von lithogener Galle bei Pankreatitis näher eingegangen (Abb. 3).

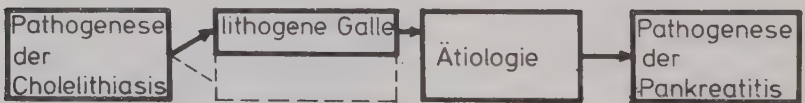


Abb.3

Dazu ist es zweckmäßig, zuerst den Einfluß normaler Galle auf die Funktion des Pankreas zu studieren, um danach von der veränderten, lithogenen Galle möglicherweise Ansätze für eine Erklärung ihrer ätio-pathogenetischen Wirkung auf das Pankreas zu gewinnen.

3.2. Einfluß normaler Galle auf die Funktion des Pankreas

MELLANBY (105) stellte 1926 aufgrund von Experimenten an anästhesierten Katzen die Theorie auf, Galle würde die Aufnahme von Sekretin durch das Pankreas fördern und so die Sekretion von Pankreassaft erhöhen. In den darauffolgenden Arbeiten wurden unterschiedliche Ansichten ausgesprochen.

So gelangte IVY (83) nach Versuchen am Hund zu dem Schluß:

1. Galle regt die Pankreassekretion an, ist aber nicht so wirksam wie 1/20 N HCl, und
2. Galle ist ein Adjuvans und kein wesentlicher alimentärer Stimulus für die Pankreassekretion.

DRAGSTEDT (37) hingegen kommt zu dem Ergebnis, daß Galle im Duodenum keine Sekretion des Pankreas auslösen kann.

In einer umfangreichen Arbeit beschreibt LAGERLÖF (93) Versuche an einem Patienten mit Karzinom des gemeinsamen Ausführungsganges. Die Einführung von neutralen Gallensalzen in das Duodenum - der Menge nach entsprechend dem Inhalt der Gallenblase - verursacht einen starken Fluß von Pankreassaft. Die Sekretion von Enzymen wurde nicht beeinflusst.

THOMAS (160) verwirft diese Ansicht. Er untersucht an wachen Fistelhunden den Einfluß von Galle auf das Pankreas in Abwesenheit anderer möglicher Stimuli und gelangte zu folgendem Ergebnis:

1. Bei wachen Fistelhunden erhöht eine Injektion von Rindergalle (oder Hundegalle) in das Duodenum die Pankreassekretion nicht.
2. Die Pankreassaftmenge als Reaktion auf Peptide, Seife, HCl im Duodenum ist in Gegenwart von Galle geringer.

Es wäre schwierig, die Ursachen für diese widersprüchlichen Ergebnisse zu erklären versuchen, da die Bedingungen unter denen die Experimente stattfanden, stark variieren; wahrscheinlich spielen Anästhesie und erhebliche Speziesunterschiede der Versuchstiere bei diesen Untersuchungen eine wesentliche Rolle.

Während längerer Zeit wurde das Problem des Einflusses

von Galle auf die Pankreasfunktion vernachlässigt.

FORELL (50) griff es 1965 wieder auf. Er kommt zu dem Ergebnis, daß unter Sekretinreiz die Anwesenheit von Galle im Duodenum die Trypsin- und Lipasesekretion stark erhöht, Saft- und Amylaseausscheidung dagegen nur gering. Die Bikarbonatausscheidung blieb unbeeinflusst. In einer anderen Arbeit von FORELL (49) folgten noch ausführlichere Untersuchungen zu diesem Thema. Alle Versuche wurden bei Sekretinstimulierung des Pankreas unternommen. In einer ersten Versuchsreihe wurden 6g Rinder-galle, aufgelöst in 20 ml H_2O , ins Duodenum injiziert. Unmittelbar danach ergaben die Analysen einen signifikanten Anstieg der Trypsin- und Lipasemenge, sowie einen Volumenanstieg, jedoch keine Erhöhung der Bikarbonatausscheidung.

In einem zweiten Test wurde Na-Salz der Glykocholsäure (10 ml; 0,12 M) in das Duodenum injiziert. Es wurde ein signifikanter Anstieg von Trypsin und Lipase gemessen. Saft- und Bikarbonatausscheidung waren nur gering erhöht. Es wurde kein Bilirubin in den Duodenalproben festgestellt. Ein ähnlicher aber geringerer Effekt wurde nach Gabe von Na-Salz der Glykodehydrocholsäure erzielt. Die stärkste Wirkung wurde nach i.d. Injektion von Na-Salz der 3 α -12 α -dihydroxycholsäure festgestellt. Nur geringe Mengen von Bilirubin wurden gemessen. In einem letzten Test fand man, daß im Gegensatz zu den Na-Salzen der Glykocholsäure die Säure allein keine der oben angegebenen Wirkungen zeigte.

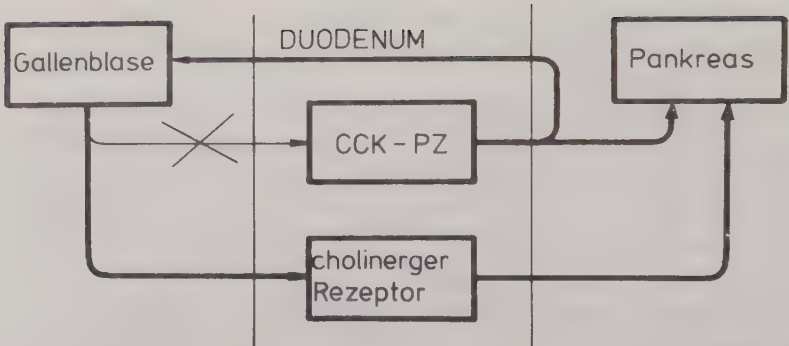
In der Arbeit wird die Vermutung ausgesprochen, daß die Gallensalze entweder über die Freisetzung des Hormons Cholezystokinin/Pankreozym (CCK) oder über einen lokalen cholinergen Mechanismus ihren Einfluß auf die Pankreassekretion ausüben könnten.

Würde man den CCK-Mechanismus der Pankreasstimulierung durch die Galle zugrunde legen, käme man zu einer Rückkopplung (positiv feedback), in der Galle und CCK sich gegenseitig stimulieren würden und zu immer höheren Sekretion von Galle und CCK führen würde. Dies ist aber nicht der Fall, da ja - zumindest bei den Versuchen mit reinen Gallensalzen - nur geringe Bilirubinwerte im Duodenum gemessen wurden (Abb. 4a).

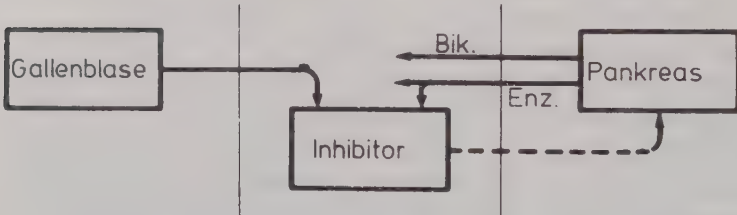
Somit erscheint ein cholinerges Mechanismus - für den auch die Tatsache spricht, daß der Galleeffekt durch Atropin geblockt wird - wahrscheinlich.

Die Arbeiten WORMSLEY (175) verstehen sich als eine Weiterführung der Untersuchungen FORELL's. Zur Stimulierung der basalen Pankreassekretion infundierte WORMSLEY eine geringe Menge Sekretin i.v. Nach 40 Minuten Sekretininfusion wurde das eine Mal 6g Gallensalze (aufgelöst in 20 ml H_2O) innerhalb von 2 Minuten in das obere Duodenum injiziert. Das andere Mal wurden nach 40 Minuten Sekretininfusion kontinuierlich Gallensalze (9g/Stunde) i.d. infundiert und nach weiteren 40 Minuten die Rate von 9g/Stunde auf 36g/Stunde erhöht. Im ersten Test stieg die Enzymsekretion nach Injektion von 6g Gallensalze an, gleichzeitig sank die Bikarbonatabgabe. Im Falle der kontinuierlichen Infusion von Gallensalze in das Duodenum stiegen Bikarbonatausscheidung und Enzymsekretion zuerst an, als die Gallensalzinfusionsrate jedoch auf 36g/Stunde angehoben wurde, fiel die Bikarbonatausscheidung ab, während die Enzymsekretion konstant blieb. Somit wurde ein gewisser Sättigungseffekt verzeichnet. Interessant auch die Feststellung bei WORMSLEY, daß die Gallensalze keine signifikante Ausschüttung von endogenem Bilirubin in das Duodenum bewirkten. Die Ergebnisse WORMSLEY ergänzen jene FORELL's insofern, als festgestellt wurde, daß kontinuierliche i.d. Infusion isotoner Lösungen von Gallensalzen eine Sekretion großer Mengen von Pankreasenzymen und Bikarbonat auslösen.

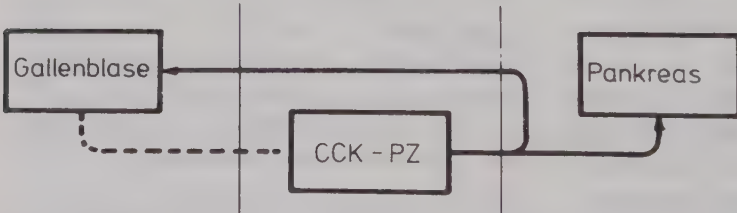
MALAGELADA (98) gelangte zu Ergebnissen, die im Widerspruch zu den eben berichteten stehen. In Versuchen an 77 Freiwilligen wird durch kontinuierliche Infusion einer Lösung essentieller Aminosäuren in das Duodenum, Trypsin- und Bilirubinausschüttung durch das Pankreas und die Gallenblase stimuliert. Werden nun zusätzlich zu den Aminosäuren auch Na-Salze der Gallensäure intraduodenal infundiert, so tritt ab einer Menge von 5 mM Gallensalze eine Hemmung der Pankreasenzymsekretion ein, die sich bis 9 mM zugefügten Gallensalzen in ihrer hemmenden Wirkung noch verstärkt. Bei 9 mM infundierten Gallensalzen wird auch keine Gallenblasenkontraktion mehr festgestellt.



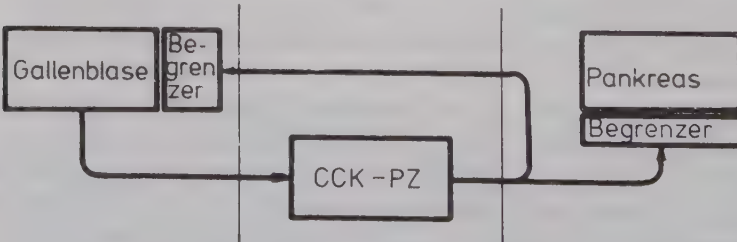
a: Forell et al. (49, 50 51) 1965, 1970, 1973



b: Green et al. (64) 1969



c: Malagelada et al. (98) 1973



d: Konturek et al. (89) 1973

Abb. 4 Vorstellung einzelner Autoren über die Wirkung duodenaler Galle (insbes. der Gallensalze) auf das Pankreas (stimulierende Wirkung —, hemmende Wirkung - - - -)

MALAGELADA sieht die Erklärung für diese Beobachtung in einer hemmenden Wirkung, die Gallensalze auf die Freisetzung von CCK ausüben würden. Er stellt sich einen Gegenkopplungsmechanismus vor (Abb. 4 C), der nach Einnehmen eines Mahls zeitweise Unterbrechungen der Pankreas- und Gallensekretion bewirkt, und so eine intermittierende Ausschüttung von Galle und Pankreasenzyme ermöglicht.

Der Grund für diese - zu vorangegangenen Arbeiten unterschiedlichen - Ergebnissen ist unklar. Es scheint aber, daß die Mengen essentieller Aminosäuren und Gallensalzlösungen, die MALAGELADA insgesamt in das Duodenum infundiert (über 1000 ml) recht groß sind, und über eine Dehnung des Duodenums zusätzliche Reflexmechanismen auslösen könnte.

KONTUREK (89) unternimmt Tests zur Stimulierung der Pankreassekretion an wachen Fistel-Hunden. In einem ersten Versuch werden unter basalen Bedingungen Enzymsekretion, Bikarbonat- und Volumenabgabe beobachtet. Zu diesem Zweck wurde kontinuierlich NaCl Lösung i.d. infundiert (dabei fand keine i.v. Infusion von Sekretin statt). Während einer Stunde wurden dann anstelle der NaCl Lösung 20 ml Hundegalle, ein anderes Mal Na-Taurocholat i.d. infundiert. Dabei wurde jedes Mal ein Anstieg der Pankreasenzymsekretion, der Bikarbonatabgabe und der Volumenausscheidung verzeichnet.

In einer zweiten Testreihe wurde das Pankreas nacheinander mit Sekretin, Caerulein, HCl und einer Lösung von Aminosäuren stimuliert (HCl und Aminosäuren intraduodenal). Dabei wurde die Sekretionsleistung des Pankreas beobachtet. Sodann wurde zusätzlich zu der Sekretin-, Caerulein-, HCl- und Aminosäureninfusion intraduodenal Galle zugeführt. Verglichen mit der Stimulierung durch Sekretin allein ließ sich bei der Sekretinstimulierung mit zusätzlicher Gallezuführung ein geringer Anstieg der Bikarbonatausscheidung durch das Pankreas feststellen. Auch die Stimulierung des Pankreas durch Caerulein konnte durch zusätzliche Galleinfusion i.d. noch verstärkt werden: es wurde ein Proteinanstieg im Duodenum gemessen, der in einen Sättigungsbereich gelangte und dann etwas abfiel. Die Pankreasstimulierung durch HCl, bzw. Aminosäuren hingegen konnte durch zu-

sätzliche Galleinfusion i.d. nicht verändert werden.

Für KONTUREK scheint ein Mechanismus der CCK/PZ Stimulierung des Pankreas und der Gallenblase mit Begrenzung der Stimulierung bei einer gewissen Schwelle am wahrscheinlichsten (Abb. 4 d). Aber auch einen vago-vagalen oder lokalen cholinergen Reflex hält der Autor für möglich.

GREEN (64) macht bei Versuchen an der Ratte die Feststellung, daß die Pankreasfunktion möglicherweise einer Gegenkopplung (negativ feedback) durch duodenale Enzyme unterliegt. Denn bei Absaugen des bilio-pankreatischen Saftes aus dem Duodenum wurde ein Anstieg der Pankreassekretion festgestellt, während eine Infusion von Trypsin und Chymotrypsin oder eine Reinfusion von bilio-pankreatischen Saft in das Duodenum die Sekretion von Pankreasenzymen unterdrückt.

Da in der Arbeit von GREEN Galle und Pankreasenzyme nicht getrennt zugeführt werden, ist die Rolle der Galle unklar.

ANNIS (7) stellte bei Absaugen des Pankreassaftes aus dem Duodenum einen Anstieg der Pankreassekretion hinsichtlich der Bikarbonate und des Volumens, aber nicht der Proteine fest. Diese Wirkung wurde durch Reinfusion wieder aufgehoben.

Möglicherweise hilft der Pankreassaft den pH-Wert des Duodenums neutral zu halten.

In Abb. 4 sind die Vorstellungen der einzelnen Autoren über den wechselseitigen Zusammenhang von Galle und Pankreassekretion gegenübergestellt.

Eine Pankreasstimulierung durch Gallensalze über eine CCK/PZ Übertragung und entsprechender Begrenzung der CCK/PZ Wirkung bei einer gewissen Schwelle scheint ebenso wahrscheinlich wie eine Pankreasstimulierung über einen lokalen cholinergen Mechanismus.

3.3. Das Problem der lokalen cholinergen Stimulierung des Pankreas

HENRIKSEN beschäftigt sich in zwei Arbeiten (74, 75) mit dem Problem einer lokalen cholinergen Steuerung der Pankreassekretion. Nach Injektion von HCl in das Duodenum stellt HENRIKSEN einen Anstieg der Pankreassaftsekretion (H_2O und Bikarbonate) fest. Nach Vagotomie ist ein sehr geringfügiger Abfall der Pankreassekretion zu beobachten. Wird nun ein Cholinergikum i.v. infundiert, steigt die Pankreassekretion erneut signifikant an. Es stellt sich nun die Frage, ob das Cholinergikum direkt auf das Pankreas wirkt, oder ob es auf Rezeptoren im Duodenum wirkt und so eine zusätzliche Sekretionsausschüttung auslöst (nach Abb. 5 A die Frage also, ob das Cholinergikum in Position 1 oder 2 angreift).

Wird Sekretin exogen zugeführt, läßt sich durch Atropin, oder cholinerge Stimulierung kein Einfluß auf die Volumen- und Bikarbonatausscheidung nehmen. Daraus schließt HENRIKSEN, daß das Cholinergikum nicht unmittelbar auf das Pankreas (Abb. 5 B) wirkt. Der Stimulierungsmechanismus müßte sich wie in Abb. 5 C darstellen.

In der anderen Arbeit (74) stellt sich HENRIKSEN die Frage, auf welche Weise das Anticholinergikum Atropin wirkt:

a) direkt auf das Pankreas, oder b) über eine Blockierung der Freisetzung von Hormonen.

Die unternommenen Versuche sind in Abb. 5 C wiedergegeben. Es wurde abwechselnd Sekretin, CCK/PZ und dann Sekretion und CCK/PZ i.v. infundiert. Es wurde die Ausscheidung von Enzymen, Bikarbonat und Saft beobachtet. Sodann wurde Atropin i.v. injiziert und festgestellt, ob sich die Pankreassekretion ändert. HENRIKSEN fand, daß die Wirkung der exogen zugeführten Hormone durch Atropin nicht beeinflußt wird. Daraus schloß er, daß Atropin auf Rezeptoren im Duodenum wirkt und nicht direkt auf das Pankreas.

Aus der Darstellung (Abb. 5 D) ist zu erkennen, daß nur die rein endogene (nicht durch exogene Zuführung überlagerte) Hormonsteuerung des Pankreas durch das Anticholinergikum beein-

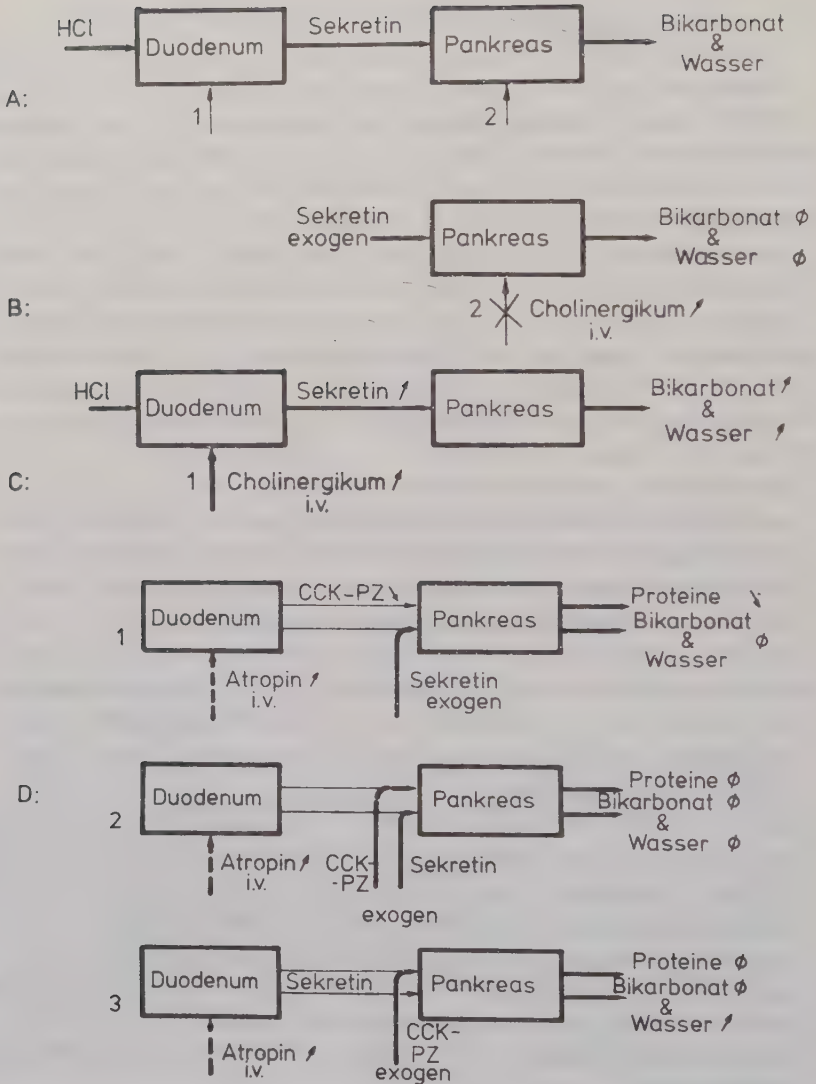


Abb. 5 Schematische Darstellung experimenteller Arbeiten von HENRIKSEN (74,75) zur Ortung eines lokalen cholinergen Rezeptors. (ø keine Änderung der Sekretion
Anstieg der Sekretion
Abfall der Sekretion

flußt wird.

Für den Volumenanstieg der Pankreassekretion (Abb. 5 D₃) bei exogen zugeführten CCK/PZ und dem i.v. injizierten Anticholinergikum Atropin konnte HENRIKSEN keine befriedigende Erklärung geben.

DREILLING (41) und THOMAS (160, 161) konnten eine hemmende Wirkung neuerer Anticholinergika auf die Sekretion von Wasser, Bikarbonat wie auch von Enzymen des Pankreas nachweisen.

Die Vorstellung eines cholinergen Rezeptors im Duodenum, der jedoch nur über Hormonfreisetzung auf das Pankreas wirkt, bringt keine zusätzliche Klärung zum Verständnis der wechselseitigen Wirkung von Gallenblase, Duodenum und Pankreas gegenüber den in Abb. 4 bereits dargestellten Hypothesen.

Auch für BROOKS (24), der eine sehr umfangreiche Literatur aufgearbeitet hat, ist das Problem eines cholinergen oder humoralen Wirkungsmechanismus von Galle auf Pankreassekretion noch offen.

Die wichtigsten Ergebnisse der Arbeiten, die in diesem Abschnitt besprochen wurden, sind in einer schematischen Darstellung zusammengefaßt (Abb. 6).

Interessant erscheint noch die Erkenntnis von NAKAMURA (111) eines wechselseitigen Antagonismus zwischen Metacholin und CCK/PZ bei hohen Dosen, die einen gemeinsamen Rezeptor vorstellen lassen. Eine cholinerge Stimulierung dieser Rezeptoren wäre dann ebenso möglich wie eine humorale.

Was die zelluläre Steuerung der Pankreassekretion betrifft, scheinen die Arbeiten von SCRAECHERD und CASE (29, 30, 141) von Interesse. Danach kommen der zyklischen AMP besondere Bedeutung zu. Hormone und neurogene Stimuli würden über eine Wirkung auf Adenylzyklase die zyklische AMP aktivieren, die ihrerseits den zellulären Sekretionsprozeß steuern würde.

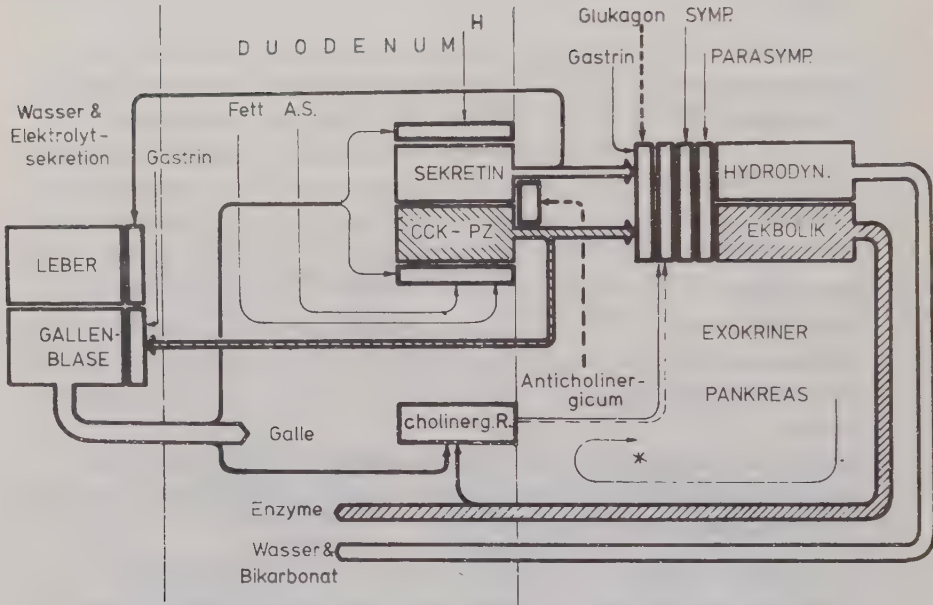


Abb. 6 Wirkungszusammenhang von Gallenblase, Duodenum und exokrinem Pankreas. Es sind die wichtigsten - z.T. noch hypothetischen - Vorstellungen der im Text zitierten Autoren eingetragen.

* Gegenkopplung nach GREEN (stimulierende Wirkung $\longrightarrow$ hemmende Wirkung $\dashrightarrow$; Rezeptor)

3.4. Die Zusammensetzung lithogener Galle

Nach Erörterung der Galleneinwirkung auf die Pankreassekretion soll der Frage nach der Gallenzusammensetzung bei Gallenstein-erkrankung nachgegangen werden. Einer veränderten, lithogenen Galle wäre möglicherweise, bei langzeitlicher Einwirkung auf das Pankreas, eine ätio-pathogenetische Rolle bei akuter Pan-kreatitis, die ohne vorangegangenen "Steingesehen" auftritt, zuzuschreiben.

ADMIRAND und SMALL (2) analysierten Proben von Blasengalle von Patienten mit und ohne Gallensteine und ermittelten die Konzentration der Gallensalze, von Lecithin und Cholesterin. In ein Koordinatendreieck, auf dessen Seiten die Konzentration von Gallensalze, Lecithin und Cholesterin aufgetragen waren, wurden die verschiedenen Gallenproben - bestimmt jeweils durch ihre drei Konzentrationen - eingetragen. Unter der allgemein anerkannten Annahme, daß für die Entstehung von Cholesterinsteine, die den weitaus größten Teil der Gallensteine ausmachen, nur das Verhältnis von Gallensalze, Lecithin und Cholesterin zueinander von Bedeutung ist, wurden in der Darstellung von ADMIRAND alle anderen Bestandteile der Galle (siehe dazu 53) nicht berücksichtigt. Das Dreieck gibt dann nur noch das Verhältnis der drei genannten Komponenten wieder (Abb. 7).

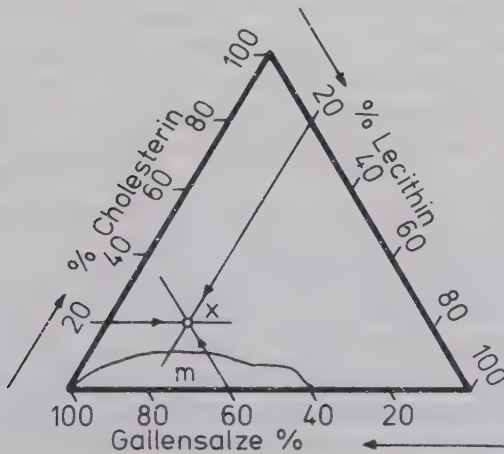


Abb.7

Setzt man die Summe der Gewichtanteile von Gallensalze, Lecithin und Cholesterin einer Gallenprobe gleich 100%, so ist jede Gallenprobe durch einen einzigen Punkt innerhalb des Dreiecks darzustellen (2). Enthält eine Gallenprobe z.B. Lecithin, Gallensalze und Cholesterin in Gewichtanteilen: 20%, 60%, 20%, so läßt sich diese Gallenprobe als Schnittpunkt dreier Geraden darstellen (Abb. 7).

ADMIRAND stellte eine eindeutige Absetzung der Gruppe von Punkten, die die Proben der Galle von Gallensteinträger darstellten, von jener Gruppe von Punkten fest, die gallensteinfreie Galle repräsentierten.

In diesem Dreieck kann man Felder unterschiedlicher Phasenzusammensetzung des dyspersen Systems: Wasser - Gallensalze - Lecithin - Cholesterin unterscheiden. In dem Feld mit einer Phase befindet sich das System in micellärer Lösung, in den anderen Feldern befinden sich neben einer flüssigen Phase auch Kristalle der einen oder anderen Komponente. Nach ADMIRAND stellt das Feld micellärer Lösung (d.h. einer Lösung, in der das Cholesterin von gemischten Micellen aus Gallensalzen und Lecithin in Lösung gehalten wird) den Bereich normaler Galle dar. Proben sogenannter lithogener Galle fallen außerhalb dieses Feldes. Als lithogene Galle bezeichnet man an Cholesterin übersättigte Galle, in der unter bestimmten Bedingungen (so z.B. ist das Vorhandensein von Kristallisationskernen nötig (10)) Cholesterinkristalle ausfallen.

In dieser wie in anderen Arbeiten (8, 127, 128, 144, 147, 148, 163, 164, 165) erkannte man die entscheidende Rolle der Gallensalze, das Cholesterin in der Galle in Lösung zu halten.

Die von ADMIRAND veröffentlichten Ergebnisse sind in der medizinischen Literatur nicht unwidersprochen geblieben. In manchen klinischen Untersuchungen zeigte sich, daß auch Galle von Patienten ohne Gallensteinerkrankungen nach ihrer Zusammensetzung außerhalb des Ein-Phasen-Feldes fallen kann.

HELLER (73) und andere Autoren (14, 96) bezweifeln die Möglichkeit einer klaren Trennung lithogener Galle von normaler aufgrund des Koordinatendreiecks. Als Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse werden angeführt:

- a) normale Galle kann sich in einer lithogenen Phase befinden
- b) die Methode der Entnahme von Galleproben könnte auf den physiochemischen Zustand der Galle Einfluß haben
- c) die Gallenzusammensetzung ist möglicherweise nicht konstant - und zwar über einen Tag gesehen, oder auch über längere Zeit hinweg
- d) unterschiedliche Cholesterinauflösungskapazität der verschiedenen Gallensalze

HELLER empfiehlt, zu beiden Seiten der Admirand-Linie eine Zone vorzustellen, in der Cholesterin in einer klaren, aber instabilen Lösung gehalten wird.

In den Arbeiten von VLAHCEVIC (163, 164, 165), POMARE (127, 128), GEROLAMI (58), SCHENTKE (147) gelangt man zu der Feststellung, daß Gallensteinträger einen signifikant herabgesetzten Gallensäurepool besitzen. So betrug bei VLAHCEVIC der gesamte Gallensäurepool bei Patienten mit Gallensteinen 1,29g - gegenüber Gesunden (2,38g) um 46% vermindert. POMARE stellt eine Reduktion des Gallensäurepools um 37% auf 1,7g fest.

Entscheidend ist, daß die Cholesterinkonzentration der Galle nicht im gleichen Verhältnis vermindert und so lithogene Galle durch eine Ausfällungstendenz von Cholesterinkristallen gekennzeichnet ist.

Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß die lithogene Galle von der Leber ausgeschieden wird. Trotzdem scheint das Vorhandensein einer Gallenblase bei Lithogenese nötige, wenn auch nicht unabdingbare Voraussetzung zu sein (16, 23, 127, 128).

POMARE (127) stellt bei Gallensteinpatienten eine Reduzierung des Cholsäure- und Chenodesoxycholsäurepools bei gleichbleibendem Desoxycholsäurepool fest. Ähnliche Veränderungen wurden auch nach Cholezystektomie festgestellt (128).

Eine Unterbrechung oder Störung des enterohepatischen Kreislaufs kann ebenfalls zu einem Absinken der Gallensalzkonzentration (bei relativ geringerer Cholesterinkonzentrationsver-

minderung) und damit zu lithogener Galle-führen.

Trihydroxygallensalze sollen eine signifikant höhere Cholesterinauflösungskapazität als Dihydroxygallensalze besitzen.

So zeigt VAN DER LINDEN (95) anhand eines Vergleichs von 7 Veröffentlichungen, daß immer - wenn auch manchmal sehr geringe - Unterschiede im Verhältnis Trihydroxy/Dihydroxygallensalze der Galle von Patienten mit und ohne Gallensteine nachweisbar sind in dem Sinne, daß beim Gallensteinträger die Trihydroxygallensalze im Verhältnis vermindert vorhanden sind.

3.5. Der Einfluß lithogener Galle auf die Funktion des Pankreas

Aufgrund der Erkenntnisse über die stimulierende Wirkung von Gallensalzen auf die Pankreassekretion stellt sich die Frage, ob die signifikant verminderte Gallensalzkonzentration in lithogener Galle nicht als möglicher ätiologischer Faktor angesehen werden kann, der die Pankreassekretion dergestalt verändert, daß die Entstehung einer akuten Pankreatitis erleichtert wird. Neben diesem Zusammenhang: Cholelithiasis - Pankreatitis scheinen zwei weitere klinische Koinzidenzen beachtenswert, die möglicherweise auch auf eine ätiologische Rolle signifikant verminderten Gallensäurepools bei akuter Pankreatitis hinweisen. Es handelt sich um:

- A. Koinzidenzen von Leberzirrhose und Pankreatitis, und
- B. Koinzidenzen von Cholezystektomie und Pankreatitis.

A. VLAHCEVIC zeigt in den bereits zitierten Arbeiten (163, 164, 165), daß der gesamt Gallensäurepool bei Patienten mit Leberzirrhose ebenso signifikant herabgesetzt ist wie bei Patienten mit Gallensteinen. Bei Leberzirrhotikern ist aber auch die Konzentration des Gallecholesterins herabgesetzt, so daß keine verstärkte Tendenz zu Cholesterinsteinbildung besteht. Berichtete Koinzidenzen von Gallensteinen und Leberzirrhose sind wahrscheinlich mit einer erhöhten Bilirubinkonzentration in der Galle verbunden, die zur Entstehung von Pigmentsteinen führen kann.

ZIEVE (178) stellt aufgrund von Untersuchungen der Pankreasfunktion bei Patienten mit portaler Zirrhose bei 40% der Patienten eine Störung der Pankreassekretion fest. Enzym- und Bikarbonatausscheidung nach Stimulierung mit Sekretin und CCK/PZ lag signifikant unter den Normalwerten, 2/3 der Patienten hatten extrem hohe Volumenausscheidung. Zieve stellt die Frage, nach dem Grund der hohen Koinzidenzen von Pankreaserkrankung und Leberzirrhose. Signifikante gemeinsame ätiologische Faktoren mögen Alkoholismus und Mangelernährung sein. Der Autor ist jedoch der Überzeugung, daß die Gesamtheit der Koinzidenzen

durch diese Faktoren nicht erklärt werden kann.

VAN GOIDSENHOVEN (62) und STINSON (159) berichten von Koinzidenzen nichtalkoholischer und nichtmangelernährter Leberzirrhosen mit Pankreasfunktionsstörungen und pathologischen Pankreasveränderungen.

Für diesen Koinzidenzbereich scheint eine verminderte Gallensalzsekretion als ein ätiologischer Faktor eine mögliche Erklärung zu sein.

B. POMARE (128) stellt bei seinen Untersuchungen an cholezystektomierten Patienten eine signifikante Verminderung des Gallensalzpools fest. Der Cholat- und Chenodesoxycholatpool ist stark reduziert, während der Desoxycholatpool normal ist. Insgesamt ist der Gallensalzpool um fast die Hälfte gegenüber der normalen Größe vermindert.

MAURER (100) stellt in einer klinischen Studie bei 1.032 Gallenblasen- und Gallengangoperationen bei 18% der Fälle eine postoperative Pankreatitis fest. Nach Weglassen der Fälle, bei denen ein Eingriff am Gallengangsystem mit Choledochotomie vorgenommen wurde, waren es 839 gewöhnliche Cholezystektomien, bei denen, paradoxerweise immer noch 17% an postoperativer Pankreatitis erkrankten, obzwar bei diesen Eingriffen keine nennenswerten Traumatisierungen der Bauchspeicheldrüse erfolgten. Wenn aber örtliche Operationstraumen und postoperative Funktionsstörungen des Duodenums wegfallen, schließt MAURER, bleibt für die Ätiologie der postoperativen Pankreatitis bei der gewöhnlichen Cholezystektomie nur noch die Möglichkeit einer bereits präoperativ bestehenden Pankreatitis (19,80,87,100).

Hier kann man die Feststellung anfügen, daß, wenn die Gallensteine als einer der postulierten ätiologischen Faktoren für postoperative Pankreatitisschübe nicht mehr in Betracht kommen, der nach wie vor ausgeschiedenen lithogenen Galle - und möglicherweise den darin verminderten Gallensalzen - eine ätiologische Bedeutung zukommen könnte.

Im folgenden Abschnitt werden Untersuchungen beschrieben, die zur Aufhellung des Problems einer ätiologischen Rolle lithogener Galle bei der Entstehung einer Pankreatitis, unternommen wurden.

4. Prüfung der Pankreasfunktion bei Gallenstein- und cholezystektomierten Patienten

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit brachte eine Übersicht über den gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse bezüglich des ätiologischen Zusammenhangs von Cholelithiasis und akuter Pankreatitis.

Ungeklärt ist nach wie vor die Ätiologie der akuten Pankreatitis mit völlig ruhigem Steinverhalten.

In Abschnitt 3.5. wurden einige Koinzidenzen angeführt, die auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen verminderter Gallensalzsekretion (wie er bei Gallensteinträger, bei Leberzirrhotoxer und bei cholezystektomierten Patienten beobachtet wurde) und Pankreasfunktionsstörungen, bzw. akuter Pankreatitis hinweisen.

Direkte Untersuchungen zur Aufhellung dieses möglichen Kausalzusammenhangs sind nicht möglich, da eine verminderte Gallensalzproduktion offensichtlich nicht unmittelbar eine Pankreasfunktionsstörung auslöst. Somit bleibt zu untersuchen, ob verminderte Gallensalzsekretion über längere Dauer zu einer Störung der Pankreasfunktion (und so zum Auftreten einer Pankreatitis) führt. Unter dieser Bedingung einer zeitlich länger anhaltenden, verminderten Gallensalzausscheidung steht das Pankreas von Gallensteinpatienten sowie von cholezystektomierten Patienten. Bei diesen beiden Gruppen von Patienten wurde in verschiedenen Arbeiten eine verminderte Gallensalzausscheidung festgestellt (59,127,128,147,163,164,171).

Folgerichtig stellt sich nun die Frage, ob bei diesen Patientengruppen (Gallenstein- und cholezystektomierten Patienten) die klinisch keine Pankreasbeteiligung aufweisen, eine Pankreasfunktionsveränderung festzustellen ist, die im kausalen Zusammenhang zu dem verminderten Gallensalzpool gebracht werden kann.

In einer Untersuchung an cholezystektomierten Patienten stellte FORELL (51) eine deutlich verminderte Pankreassekretion nach Stimulierung mit CCK/PZ und Sekretin gegenüber dem Normbereich fest. In einer späteren Arbeit über den Einfluß der Cholezystektomie auf die exokrine Pankreasfunktion des Menschen

gelangte FORELL zu dem Ergebnis, daß von 16 Patienten bei 15 prä- und postoperativ die Sekretionswerte im Normbereich lagen. Nur in dem einen Fall mit verminderter Trypsinsekretion wurde intrapoperativ ein pathologischer Befund am Pankreas erhoben (50).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die exokrine Pankreasfunktion von Gallensteinträger und cholezystektomierten Patienten getestet. Zur Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion wurde eine quantitative Analyse des Duodenalsafts vorgenommen. Diese Prüfung gilt als zuverlässigste Methode (121).

4.1. Methodik und Durchführung der Untersuchung

Zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion wurde wie folgt vorgegangen (121):

Unter Röntgenkontrolle wurde eine doppelläufige Dreiling-Sonde in das Duodenum eingeführt. Die beiden Sondenanteile ermöglichten die getrennte Gewinnung von Magen- und Duodenalsaft. Die Absaugung erfolgte mittels einer Membransaugpumpe bei einem Unterdruck von 40 cm H₂O. Sobald das abgesaugte Duodenalsekret klar und alkalisch war, wurde ein Crick-Harper-Raper unit (CHR unit)/kg KG Sekretin¹⁾ (in 0,9% NaCl) und eine Ivy dog unit (ID unit)/kg KG CCK²⁾ unmittelbar nacheinander i.v. injiziert. Darauf wurde der Duodenalsaft quantitativ in drei Fraktionen von je 20 Minuten in eisgekühlten Erlmeyerkolben gesammelt. Nach 60 Minuten wurden 6g getrocknete Rindergalle (in 20 ml H₂O gelöst) langsam durch die Sonde verabreicht. Gleichzeitig wurden nochmals 1 CHR unit/kg KG Sekretin und 1 ID unit/kg KG CCK unmittelbar nacheinander injiziert. In den Duodenalsaftproben wurden bestimmt:

1. Volumen (ml/20 min)
2. Bikarbonatkonzentration (mval/l) (142)
3. Bilirubinkonzentration (mg/100 ml) (84)
4. Amylasekonzentration (g abgebaute Stärke/ml) (133)
5. Lipasekonzentration (IE/ml) modifiziert nach Weber (169)

Die ursprünglich für Serum angegebene Methodik wurde wie bei OTTE (121) modifiziert: der Duodenalsaft wurde 1:500 verdünnt. Um die Lipase optimal zu aktivieren wurden zu 0,1 der Probe 0,1 ml 0,46 mol Natriumcholatlösung zugesetzt. Die Inkubationszeit betrug zwei Stunden bei 37°C.

6. Trypsinkonzentration (IE/ml) (57)

Durch Multiplikation der Konzentration mit den dazugehörigen Saftvolumina errechneten sich die ausgeschiedenen Gesamtmengen pro Zeit.

7. Lipasekonzentration im Serum (IE/ml) (169)

1) The Boots Comp. Ltd. Nottingham, England

2) GIH Research unit, Karolinska-Institutet, Stockholm, Schweden

4.2. Patienten

Die Untersuchung wurde vorgenommen an:

- A. einem Kollektiv von 35 Gallensteinträger (davon 24 operativ gesichert), das sich aus 24 Frauen und 11 Männern zusammensetzte. Das mittlere Alter betrug 50,5 Jahre (24 - 69 Jahre), das mittlere Körpergewicht 68 kg (46 - 90 kg)
- B. einem Kollektiv von 12 Gallensteinpatienten vor und nach Cholezystektomie (die z.T. im ersten Kollektiv enthalten sind. Es bestand aus 7 Frauen und 5 Männern. Das Durchschnittsalter betrug 54,5 Jahre (30 - 73 Jahre)
- C. einem Normalkollektiv von 32 Probanden, das aus 18 Männern und 14 Frauen bestand. Das mittlere Alter betrug 41 Jahre (20 - 73 Jahre), das Durchschnittsgewicht 65 kg (53 - 85 kg).

4.3. Statistische Auswertung

Beim Kollektiv A (35 Gallensteinträger) wurden alle in 4.1. angeführten Meßwerte für die erste Fraktion (d.h. für den in den ersten 20 Minuten gesammelten Duodenalsaft) sowohl nach Sekretin-CCK/PZ-Reiz wie auch nach Kombinationsreiz (Sekretin / CCK + Trockengalle) bestimmt. Die Werte wurden mit dem Normbereich des Normalkollektivs verglichen. Sodann wurde der Wilcoxon-Test für nichtverbundene Stichproben auf die erhaltenen Meßwerte angewendet. Als signifikant wurden die Werte angesehen, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% außerhalb der Vertrauensgrenze lagen (69).

Beim Kollektiv B (12 Gallensteinträger) wurden die in 4.1. angeführten Sekretionswerte für die erste Fraktion des gesammelten Duodenalsafts vor und nach Cholezystektomie bestimmt (für die Auswertung nach dem Kombinationsreiz konnten die Meßwerte nur von 11 Patienten herangezogen werden). Die Schwankungsbreiten der Meßwerte sowie ihre Mittelwerte vor und nach Cholezystektomie wurden in den Abb. 13 - 16 aufgetragen. Mit den Sekretionswerten wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen durchgeführt. Es wurden dabei jene Werte als signifikant betrachtet, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p = 0,05$) außerhalb der Vertrauensgrenze lagen (69).

4.4. Ergebnisse

In den Abb. 8 - 12 wurden die Sekretionswerte der 35 Patienten (Kollektiv A) dargestellt. Zum Vergleich wurden Mittelwert und Standardabweichung des Normalkollektivs aufgetragen.

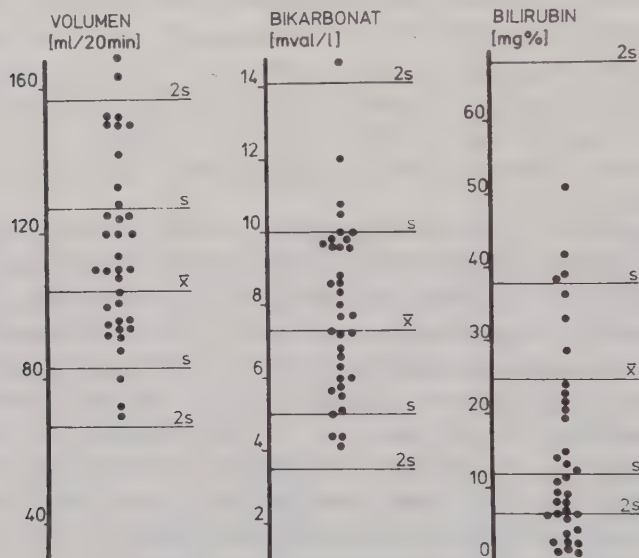


Abb. 8 Volumen-, Bikarbonat- und Bilirubinausscheidung 20 Minuten nach CCK/Sekretin-Reiz eines Gallenstein-trägerkollektivs (n = 35) aufgetragen im Normbereich ($\bar{x} \pm 2s$) eines Normalkollektivs

Die Werte für die Volumenausscheidung der 35 Patienten des Kollektivs A nach CCK/Sekretin-Reiz sowie nach Kombinationsreiz (Abb. 8 und 9) verteilen sich - abgesehen von 2 Werten nach CCK/Sekretin-Reiz und 4 Werten nach Kombinationsreiz, die über $\bar{x} + 2s$ liegen - über den gesamten Normbereich $\bar{x} \pm 2s$. Was die Bikarbonatausscheidung nach Sekretin/CCK-Reiz betrifft, so befinden sich die Werte innerhalb des Bereichs $\bar{x} \pm 2s$ (von einem Wert abgesehen).

Nach dem Kombinationsreiz liegt die Bikarbonatausscheidung einiger Patienten oberhalb des Normbereichs.

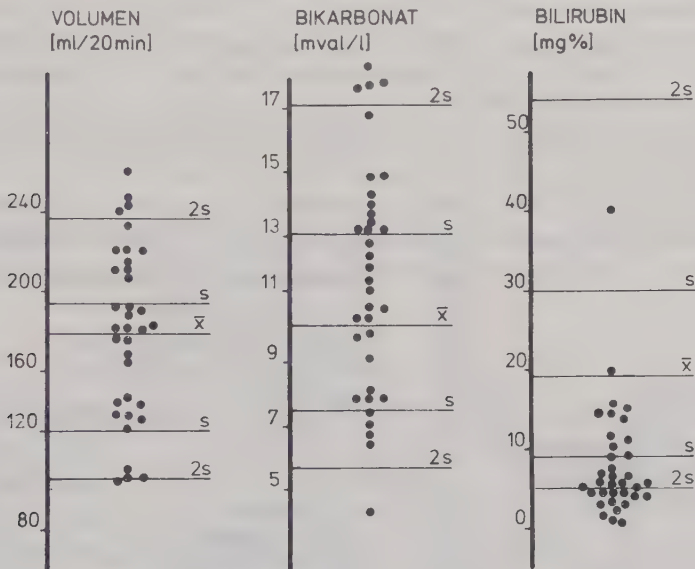


Abb. 9 Volumen-, Bikarbonat- und Bilirubinausscheidung 20 Minuten nach Kombinationsreiz (Sekretin/CCK + 6g Trockengalle) eines Gallensteinträgerkollektivs (n=35) aufgetragen im Normbereich $\bar{x} \pm 2s$.

Um zu prüfen, ob die Bilirubinausscheidung als Maß für die Gallenblasenkontraktion angesehen werden kann, wurden in Tabelle 5 die einzelnen Bilirubinwerte (nach Sekretin/CCK-Reiz) den Ergebnissen der röntgenologischen Gallenblasenfunktionsprüfung gegenübergestellt.

Für Bilirubinausscheidung unter dem Normbereich (Bilirubin < 6,5 mg%) wurde nach der Röntgenuntersuchung bei 77,75% der Fälle keine oder nur ungenügende Kontraktion, bei 22,25% eingeschränkte Kontraktion der Gallenblase diagnostiziert.

Für den unteren Normbereich (Bilirubinausscheidung: 6,5 - 11,7 mg%) ergab die Röntgenuntersuchung bei 50% der Patienten ungenügende oder keine Kontraktion, bei 20% mäßige Kontraktion,

bei weiteren 20% normale Kontraktion. In 10% der Fälle wurde keine Darstellung der Gallenblase erreicht.

Tabelle 5 Vergleich der im Duodenum gemessenen Bilirubinwerte mit der röntgenologischen Diagnose der Gallenblasenfunktion

Bilirubinausscheidung	Ergebnis der Röntgenuntersuchung
Unter dem Normbereich ($x - 2s$)	
Bilirubin $< 6,5$ mg%:	
1,6	keine Kontraktion der Gallenblase
2,2	keine Kontraktion
2,5	eingeschränkte Kontraktion
2,5	keine Kontraktion
2,7	keine Kontraktion
2,9	ungenügende Kontraktion
3,8	ungenügende Kontraktion
4,8	keine Kontraktion
5,8	eingeschränkte Kontraktion
Im unteren Normbereich ($-2s$ bis $-s$)	
Bilirubin $6,5 - 11,7$ mg%:	
6,7	keine Darstellung
6,7	keine Kontraktion
6,7	ungenügende Kontraktion
6,9	normale Kontraktion
8,8	ungenügende Kontraktion
8,8	ungenügende Kontraktion
9,1	ungenügende Kontraktion
9,2	mäßige Kontraktion
11,0	normale Kontraktion
11,4	mäßige Kontraktion
Im mittleren und oberen Normbereich ($x - s$)	
Bilirubin $> 11,7$ mg%:	
12,1	normale Kontraktion der Gallenblase
13,4	normale Kontraktion
14,6	normale Kontraktion
15,0	mäßige Kontraktion
19,7	normale Kontraktion
20,2	normale Kontraktion
21,0	normale Kontraktion
23,0	mäßige Kontraktion
24,9	normale Kontraktion
28,9	normale Kontraktion
33,0	normale Kontraktion
36,5	normale Kontraktion
39,0	normale Kontraktion
38,4	normale Kontraktion
42,4	normale Kontraktion
51,1	mäßige Kontraktion

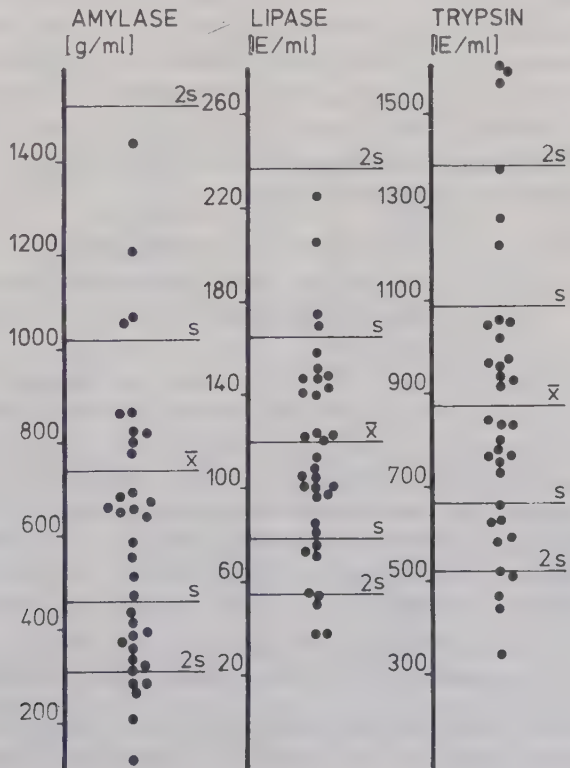
Was schließlich die Bilirubinausscheidung im mittleren und oberen Normbereich betraf, ergab die röntgenologische Funktionsprüfung der Gallenblase bei 81,25% der Patienten eine normale Kontraktionsfähigkeit; bei 18,75% wurde eine mäßige Kontraktion verzeichnet.

Insgesamt läßt sich also eine gute Korrelation der Bilirubin-ausscheidung mit den röntgenologischen Ergebnissen feststellen.

Die Bilirubinausscheidung, die nun als Maß für die Gallenblasenkontraktion angesehen werden kann, ist nach Sekretin/CCK-Reiz bei 9 der Patienten unterhalb des 2s Bereichs, während sie für den Rest innerhalb des Normbereichs $\bar{x} \pm 2s$ liegt.

Abb. 10

Amylase-, Lipase- und Trypsin-ausscheidung eines Gallensteinträgerkollektivs
(n = 35)
20 Minuten nach
Sekretin/CCK-Reiz



Nach Kombinationsreiz ist die Bilirubinausscheidung für das gesamte Kollektiv A - ausgenommen 2 Patienten - gegenüber dem Mittelwert $\bar{x}$ erniedrigt. Im Falle von 13 Patienten liegen die Bilirubinwerte unter der $\bar{x} - 2s$ Marke.

Die Darstellung der Bilirubinwerte in Abb. 8 erlaubt eine Zerteilung des Kollektivs in: 1. Patienten mit Bilirubinwerten um $\bar{x}$ und darüber ($n_1 = 12$) und 2. Patienten mit abgesetzt niedrigeren Bilirubinwerten ($n_2 = 23$). Aufgrund dieser Feststellung wurden für die zweite Gruppe ($n_2 = 23$) die Sekretionswerte: Volumen-, Bikarbonat-, Amylase-, Lipaseausscheidung und die Serumlipaseaktivität getrennt verfolgt. Es zeigte sich, daß die Werte gleichmäßig jeweils über den gesamten Normbereich verteilt sind.

Zusätzlich wurden für diese beiden Unterkollektive ($n_1 = 12$) und ($n_2 = 23$) der Wilcoxon-Test für nichtgepaarte Stichproben für die Sekretionswerte von Amylase, Lipase und Trypsin nach Sekretin/CCK - sowie nach Kombinationsreiz durchgeführt.

Der Test ergab bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p = 0,05$) für keine der untersuchten Enzymsekretionen einen signifikanten Unterschied der beiden Unterkollektive (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Rangsummen der Sekretionswerte von Amylase, Lipase und Trypsin sowie der Serumlipaseaktivität nach dem Wilcoxon-Test für die nichtgepaarten Unterkollektive:

$n_1 = 12$ und $n_2 = 23$; Irrtumswahrscheinlichkeit 5%
 $T_1 = 159$, $T_r = 273$; ns - nicht signifikant

Rangsummen nach CCK/Sekretin-Reiz			Rangsummen nach Kombinationsreiz		
Menge	Amylase	237	ns	218	ns
nach	Lipase	247	ns	228	ns
20 min	Trypsin	262	ns	250	ns
	Serumlipase	217	ns	179	ns

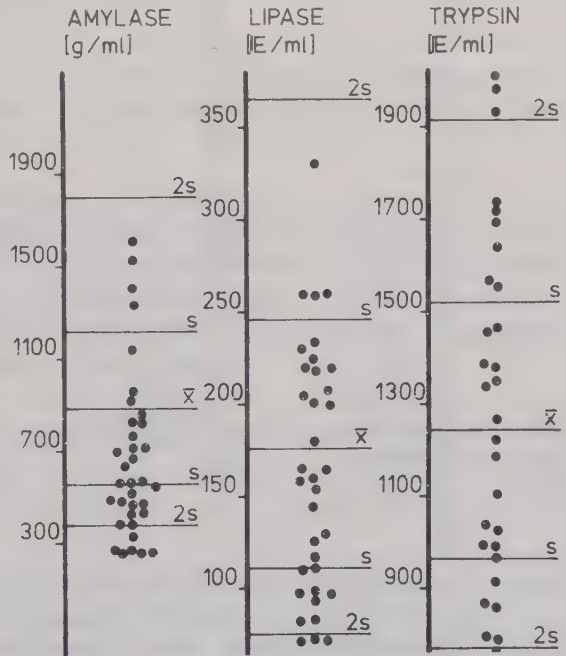
Somit erscheint eine Aufteilung des Kollektivs A ($n = 35$) in Untergruppen mit unterschiedlichem Sekretionsverhalten nicht gerechtfertigt.

Abb. 10 und 11 zeigen für die drei Enzyme (Amylase, Lipase und Trypsin) nach Sekretin/CCK- und nach Kombinationsreiz bei 3 - 6 Patienten Werte, die unter dem Normbereich $x - 2s$ liegen.

Die Amylaseausscheidung nach Sekretin/CCK- und Kombinationsreiz liegt, verglichen mit Trypsin- und Lipaseausscheidung, häufig im unteren Normbereich.

Abb. 11

Amylase-, Lipase- und Trypsinausscheidung eines Gallensteinträgerkollektivs ($n = 35$) 20 Minuten nach Kombinationsreiz (Sekretin/CCK + 6 g Trokengalle)



Bei Betrachtung der Aktivitätswerte von Serumlipase fällt auf, daß bereits unter basalen Bedingungen die Werte von drei Patienten über dem Normbereich liegen. Nach Sekretin/CCK-Reiz sind es 11 Patienten, deren Werte über dem Normbereich liegen, darunter auch die der drei Patienten, die schon unter basalen Bedingungen erhöht waren. Nach Kombinationsreiz liegt der Wert von 16 Patienten über dem Normbereich $x + 2s$. Die Werte von 15 anderen Patienten scharen sich relativ eng um den Mittelwert x . Unter dem Normbereich $x - 2s$ liegt kein Aktivitätswert der drei Versuchsreihen.

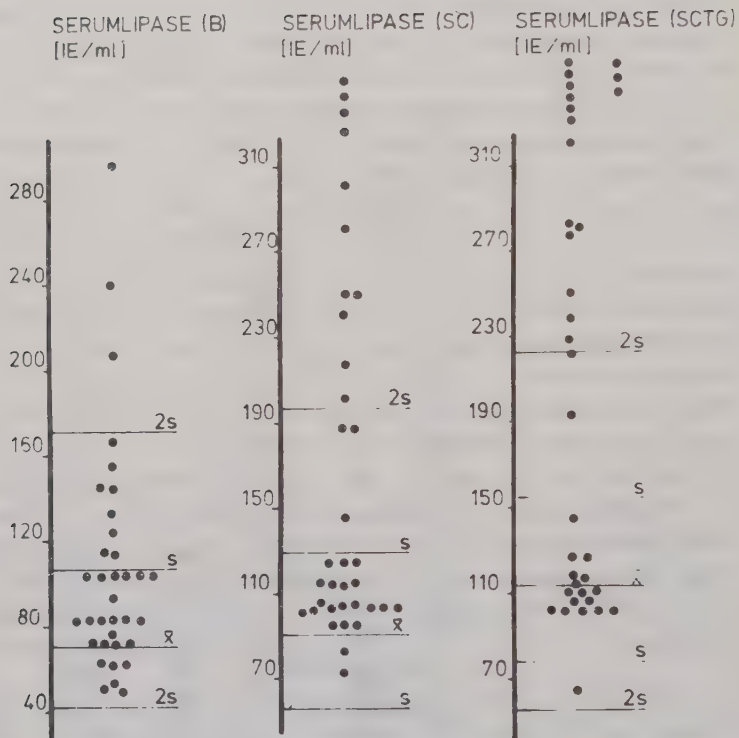


Abb. 12 Serumlipaseaktivität des Gallensteinträgerkollektivs ($n = 35$) unter basalen Bedingungen, 60 Minuten nach Sekretin/CCK-Reiz sowie 60 Minuten nach Kombinationsreiz (Sekretin/CCK + 6g Trockengalle) aufgetragen auf den Normbereich $\bar{x} \pm 2s$.

Der Wilcoxon-Test für nichtgepaarte Daten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ($p = 0,05$) ergab signifikante Unterschiede des Gallensteinträgerkollektivs (Kollektiv A, $n=35$) zum Normalkollektiv (Kollektiv C, $n=32$) bei folgenden Sekretionswerten:

- Die Bilirubinmenge und Konzentration des Kollektivs A war sowohl nach Sekretin/CCK-Reiz als auch nach Kombinationsreiz signifikant niedriger als beim Normalkollektiv.

- b) Die ausgeschiedene Amylasemenge sowie -konzentration des K Kollektivs A war nur nach Kombinationsreiz (und nicht nach Sekretin/CCK-Reiz) signifikant niedriger als beim Normal-kollektiv.
- c) Die Trypsinmenge und -konzentration des Kollektivs A bleib nach Kombinationsreiz signifikant niedriger als die Trypsin-werte beim Normalkollektiv.
- d) Im Falle der Serumlipase lagen die Aktivitätswerte des Kol-lektivs A nach Sekretin/CCK-Reiz und nach Kombinationsreiz signifikant höher als die entsprechenden Werte des Normal-kollektivs.

Tabelle 7 Rangsummen von 12 Variablen nach Wilcoxon-Test für die nichtgepaarten Kollektive: A (Gallensteinträger, n = 35) und C (Normalkollektiv, n = 32) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p = 0,05$)
 s - signifikant höher, -s -signifikant niedriger
 ns - nicht signifikant

Rangsummen nach Sekretin/CCK			Rangsummen nach Sekretin/CCK + Trockengalle	
Volumen	- 88	ns	-133	ns
Bilirubin Konzen- tr.	272	s	376,5	s
Bilirubin Menge	236	s	368	s
Bikarb.Konzentr.	35	ns	12	ns
Bikarb.Menge	- 36	ns	- 84,5	ns
Amylase Konzen- tr.	205	ns	288	s
Amylase Menge	155	ns	224	s
Lipase Konzentration	171	ns	196	ns
Lipase Menge	104	ns	120	ns
Trypsin Konzen- tr.	188	ns	239	s
Trypsin Menge	48	ns	90	ns
Serumlipase	-247	s	-323	s

Für das Kollektiv B (12 Gallensteinträger) wurden die Sekretionswerte für Volumen, Bikarbonat, Bilirubin, Amylase, Lipase und die Serumaktivität für Lipase nach Sekretin/CCK-Reiz und nach Kombinationsreiz vor und nach Cholezystektomie ermittelt. In den Abb. 13 - 16 wurden die Schwankungsbreiten sowie die Mittelwerte der einzelnen Pankreassekretionen aufgetragen.

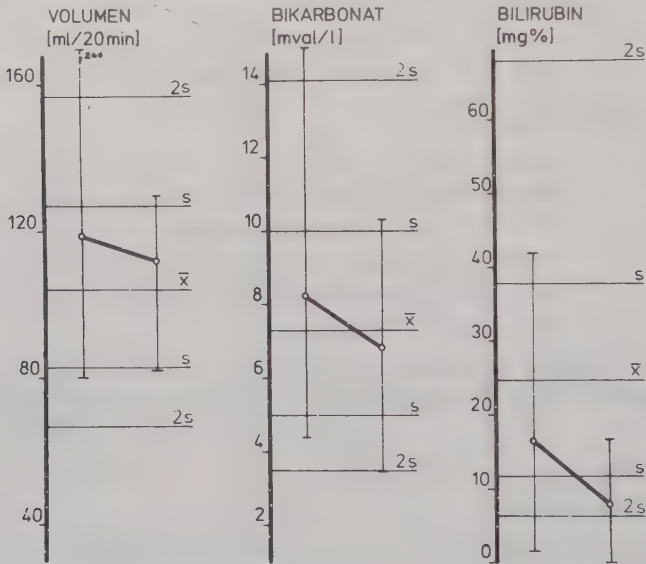


Abb. 13 Schwankungsbreiten (———) und Mittelwert (○—○) für Volumen-, Bikarbonat- und Bilirubinausscheidung 20 Minuten nach Sekretin/CCK-Reiz des Kollektivs B (n = 12) vor (links) und nach (rechts) Cholezystektomie

In Abb. 13 ist ein leichter Abfall der Volumenausscheidung und ein etwas stärkerer Abfall der Bikarbonat- und Bilirubinausscheidung 20 Minuten nach Sekretin/CCK-Reiz des Kollektivs B nach Cholezystektomie zu erkennen.

Bei Kombinationsreiz steigt dagegen die Volumen- und Bikarbonatausscheidung des Kollektivs B nach Cholezystektomie im Mittel etwas an, während die Bilirubinausscheidung auch hier nach

Cholezystektomie sinkt (Abb. 14).

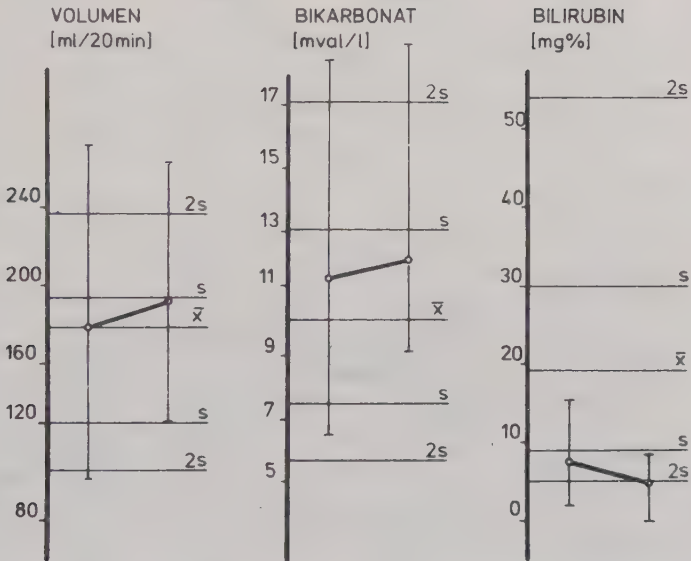


Abb. 14 Schwankungsbreiten (—) und Mittelwerte (● — ●) für Volumen-, Bikarbonat- und Bilirubinausscheidung 20 Minuten nach Kombinationsreiz des Kollektivs B (n = 11) vor (links) und nach (rechts) Cholezystektomie

Die Bestimmung der Amylase-, Lipase-, Trypsinausscheidung und der Serumaktivität der Lipase ergab bei dem untersuchten Kollektiv B (n = 12) nach Cholezystektomie 20 Minuten nach Sekretin/CCK-Reiz im Mittel ein Absinken der Werte. Die Serumlipaseaktivität fiel dabei stärker ab als die der Enzyme in Duodenalsaft.

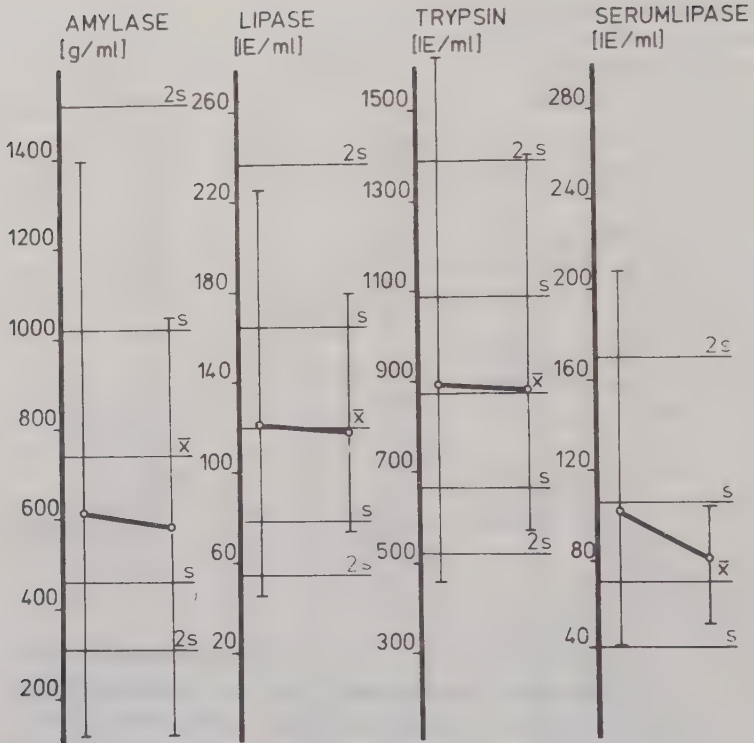


Abb. 15 Schwankungsbreiten (|—|) und Mittelwerte (○—○) für Amylase-, Lipase-, Trypsinausscheidung und Serumlipaseaktivität 20 Minuten nach Sekretin/CCK-Reiz des Kollektivs B (n = 12) vor (links) und nach (rechts) Cholezystektomie

In Abb. 16 ist ein Anstieg der Sekretionswerte bei Amylase, Lipase und Trypsin nach Cholezystektomie 20 Minuten nach Kombinationsreiz des Kollektivs B (n = 11) zu erkennen. Der Mittelwert der Serumlipaseaktivität 20 Minuten nach Kombinationsreiz ist dagegen nach Cholezystektomie niedriger als vor Cholezystektomie, aber immer noch erhöht gegenüber dem Mittelwert $\bar{x}$ des Normalkollektivs.

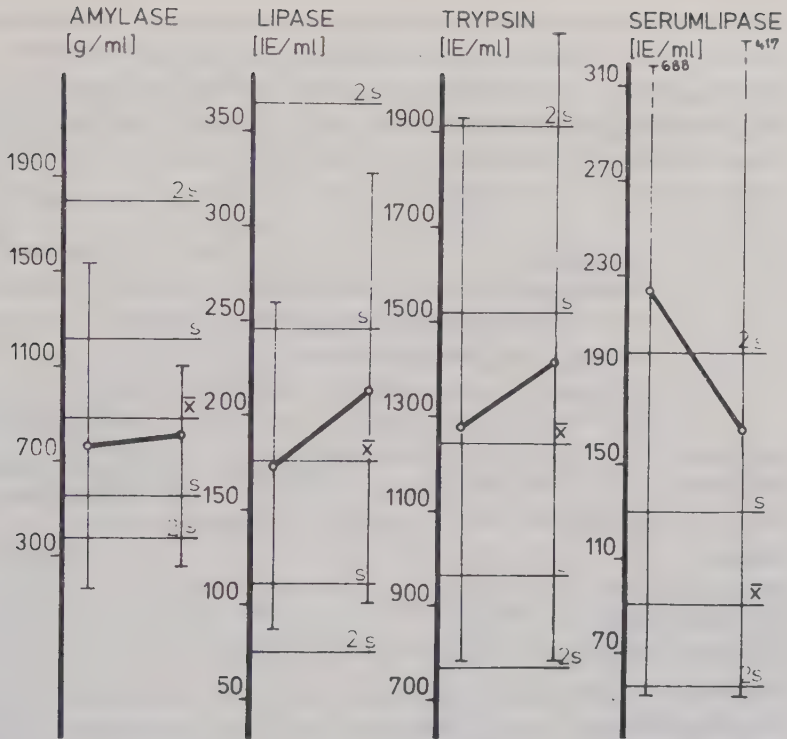


Abb. 16 Schwankungsbreiten (|—|) und Mittelwerte (o—o) für Amylase-, Lipase-, Trypsinausscheidung und Serumlipaseaktivität 20 Minuten nach Kombinationsreiz des Kollektivs B ($n = 11$) vor (links) und nach (rechts) Cholezystektomie

Eine schärfere Beurteilung des Verhaltens der Sekretionswerte vor und nach Cholezystektomie (dargestellt in den Abb. 13 - 16), erlaubt der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen. Angewendet auf die Sekretionswerte des Kollektivs B (nach Sekretin/CCK-Reiz, $n = 12$; nach Kombinationsreiz, $n = 11$) zeigt sich, daß lediglich die Bilirubinausscheidung nach Cholezystektomie 20 Minuten nach Sekretin/CCK-Reiz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% signifikant erniedrigt war.

Alle anderen Werte, nämlich Volumen-, Bikarbonat-, Amylase-, Lipase-, Trypsinausscheidung und Serumlipaseaktivität nach Sekretin/CCK-Reiz und Kombinationsreiz und Bilirubinausscheidung nach Kombinationsreiz weisen nach Cholezystektomie keinen signifikanten Unterschied zu den entsprechenden Werten derselben Patienten vor Cholezystektomie auf.

Tabelle 8 Rangsummen von 7 Variablen nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen: Kollektiv B vor und nach Cholezystektomie (n = 12 bzw. n = 11) Vertrauensgrenzen der Rangsummen: n = 11: 10-56; n = 12: 13-65; bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%.
ns - nicht signifikant s - signifikant niedriger

Rangsummen nach Sekretin/CCK		Rangsummen nach Sekretin/CCK + Trockengalle
Volumen	17 ns	38 ns
Bilirubin Konzentr.	11 ns	12 ns
Bilirubin Menge	14 ns	13 ns
Bikarbonat Konzentr.	20 ns	38 ns
Bikarbonat Menge	32 ns	41 ns
Amylase Konzentr.	29 ns	39 ns
Amylase Menge	44 ns	45 ns
Lipase Konzentr.	39 ns	55 ns
Lipase Menge	41 ns	54 ns
Trypsin Konzentr.	45 ns	48 ns
Trypsin Menge	49 ns	47 ns
Serumlipase Konzentr.	12 ns ¹⁾	19 ns

¹⁾ hier betrug die Rangsumme n = 10; Vertrauensgrenze: 8-47

Unter der Annahme einer ätiologischen Rolle lithogener Galle bei Gallensteinpankreatitis scheint es von Interesse, die Dauer der Gallensteinerkrankung der Patienten, deren Pankreasfunktion geprüft wurde, zu ermitteln. Da diese anamnestische Erhebung hauptsächlich auf die subjektiven Äußerungen der Patienten beruht - nur in zwei Fällen war röntgenologisch ein mehrere Jahre

zurückliegendes Gallensteinleiden gesichert - ist ein erheblicher Ungenauigkeitsfaktor in Rechnung zu stellen.

So wurde bei Angabe von kolikartigen, oder starken, umschriebenen Schmerzen im rechten Oberbauch ein Gallensteinleiden ab diesen Zeitpunkt als möglich angenommen. Die Anamnese der Kollektive A und B wurde nach diesen Angaben gesichtet. Tabelle 9 faßt das Ergebnis dieser Erhebung zusammen.

Tabelle 9 Geschätzte Dauer der Gallensteinerkrankung aufgrund anamnestischer Befragung der Kollektive A und B

Dauer der Gallensteinerkrankung (Jahre)		0	1	2	3	4	5	8	10	16	20	p ¹⁾	?
Kollektiv A (n = 35)	n _A :	9	8	3	2	1	6	1	0	1	1	1	2
Kollektiv B (n = 12)	n _B :	5	0	2	0	0	1	0	2	1	0	0	0

¹⁾ in einem Fall gab der Patient an, zusammen mit Gallenstein-
koliken Pankreatitisschübe durchgemacht zu haben.

Eine Untersuchung der Pankreassekretionswerte der Patienten mit Gallensteinleiden von einer geschätzten Dauer von 4 und mehr Jahren zeigte, daß die Sekretionswerte dieser Patienten gleichmäßig über den ganzen Bereich der Sekretionswerte des Kollektivs A verteilt sind. In keinem Fall wurde eine Häufung oder Absetzung dieser Gruppe von Werten von den restlichen Pankreassekretionswerten des Kollektivs A festgestellt.

Um auch hier eine genauere Aussage zu erhalten, wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Das Kollektiv A (n = 35) wurde eingeteilt in zwei Unterkollektive: 1. Patienten mit einer Gallensteinanamnese von 4 und mehr Jahren (n₁ = 11) und 2. Patienten mit einer Gallensteinanamnese von weniger als 4 Jahren (n₂ = 22).

Der Wilcoxon-Test wurde für die Amylase-, Lipase- und Trypsinsekretionswerte nach Sekretin/CCK- und nach Kombinationsreiz durchgeführt.

Der Test ergab für eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%

($p = 0,05$) bei keiner der Enzymsekretionen einen signifikanten Unterschied der beiden Unterkollektive (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Rangsummen von 4 Variablen nach dem Wilcoxon-Test für die nichtgepaarten Kollektive: Unterkollektiv 1: $n_1 = 11$ und Unterkollektiv 2: $n_2 = 22$; Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%, Vertrauensgrenze der Rangsummen: $T_1 = 135$, $T_3 = 239$; ns - nicht signifikant

Rangsumme nach Sekretin/CCK		Rangsummen nach Sekretin/CCK + Trockengalle
Amylase Konzent.	151 ns	163 ns
Amylase Menge	163 ns	187 ns
Lipase Konzent.	155 ns	158 ns
Lipase Menge	176 ns	171 ns
Trypsin Konzent.	168 ns	166 ns
Trypsin Menge	188 ns	179 ns
Serumlipase Konzent.	158 ns	170 ns

4.5. Diskussion der Ergebnisse

A. Zur Gallenblasenfunktion

Bei rund 2/3 der Patienten mit Gallensteinen ist die Bilirubinausschüttung in das Duodenum nach Injektion von Cholezystokinin/Pankreozymin (CCK) (und Sekretin) niedrig. Lediglich bei 34% des aus 35 Patienten bestehenden Gallensteinkollektivs lagen die im Duodenalsaft gemessenen Bilirubinmengen voll im Normbereich. Demgegenüber lag die Bilirubinabgabe von 9 der 35 Patienten (25,7%) außerhalb des unteren 2s Bereichs. Die Bilirubinmengen der restlichen 40% befanden sich im unteren Normbereich. Verglichen mit einem Normalkollektiv waren diese Abweichungen jedoch nicht statistisch zu sichern (für eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%).

Um zu prüfen, inwieweit die Bilirubinausscheidung als Indikator für die Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase betrachtet werden kann, wurde von jedem der Gallensteinpatienten die Bilirubinmenge im Duodenalsaft mit dem Ergebnis der röntgenologischen Gallenblasenfunktionsprüfung verglichen. Dabei wurde eine weitgehende Korrelation der Ergebnisse gefunden, die es erlaubt, die Bilirubinausschüttung als Parameter der Gallenblasenkinetik zu betrachten (siehe Seite 39).

Wird 60 Minuten nach der ersten CCK-Injektion erneut die gleiche Mormonmenge (zusammen mit Sekretin) injiziert, wobei zusätzlich 6g Rindergalle i.d. (Kombinationsreiz) verabreicht wurde, liegt die Bilirubinabgabe der 35 Gallensteinpatienten im Mittel unter der nach der ersten Injektion. Die einzelnen Werte sind näher zusammengerückt und lassen voneinander abgesetzte Untergruppen nicht mehr unterscheiden. Bei 13 der 35 Patienten liegt die Bilirubinausscheidung unter der x-2s-Marke. Die Werte von weiteren 12 Patienten liegen im unteren Normbereich (zwischen x-2s und x-s). Die Werte von 10 Patienten schließlich liegen im mittleren Normbereich. In diesem Falle (nach Kombinationsreiz) ergab der Wilcoxon-Test eine signifikant verminderte Bilirubinausscheidung gegenüber einem Normalkollektiv (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%).

Die Erklärung dafür dürfte darin zu suchen sein, daß die Spei-

cherfunktion der Gallenblase gestört ist. Im Gegensatz zu dem Kontrollkollektiv wird wahrscheinlich nur ein geringer Anteil der kontinuierlich fließenden Lebergalle von der Gallenblase aufgenommen, so daß ein erneuter Kontraktionsreiz, der nach 60 Minuten erfolgte, mit einer Bilirubinausschüttung in das Duodenum beantwortet wird, die unter dem Normwert liegt. Die zusätzlich i.d. infundierte Rindergalle (die kein Bilirubin enthält) dürfte auf die Funktion der Gallenblase keinen Einfluß haben.

Des weiteren wurde, basierend auf der Bilirubinausscheidung nach CCK/Sekretin-Reiz, eine Zweiteilung des Kollektivs ($n = 35$) vorgenommen: in ein Unterkollektiv mit Werten im mittleren Normbereich und darüber ($n_1 = 12$) und ein Unterkollektiv mit abgesetzt niedrigeren Bilirubinwerten ($n_2 = 23$). Mit dem Wilcoxon-Test für nichtgepaarte Stichproben wurde die Amylase-, Lipase- und Trypsinsekretion in das Duodenum sowie die Serumlipaseaktivität dieser beiden Unterkollektive miteinander verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Somit konnte hier ein Zusammenhang zwischen verminderter Gallenblasenfunktion und Pankreassekretionsstörung nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an einem zweiten Kollektiv von Gallensteinpatienten (Kollektiv B, $n = 12$) vor und nach Cholezystektomie ergaben im Mittel eine Verminderung der Bilirubinausschüttung nach Cholezystektomie nach Injektion von CCK+ Sekretin und nach Kombinationsreiz. Nach CCK/Sekretin-Reiz waren die Bilirubinwerte geringer als nach Kombinationsreiz. Für den Fall der CCK + Sekretin-Reizung ergab der Wilcoxon-Test (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%) eine signifikante Verminderung der Bilirubinabgabe nach Cholezystektomie, während die Bilirubinwerte nach Kombinationsreiz vor und nach Cholezystektomie sich nicht signifikant unterscheiden.

Bezieht man die ermittelte Dauer der Gallensteinanamnese eines jeden Patienten auf den Funktionsstand seiner Gallenblase, so läßt sich ein Zusammenhang nachweisen. Bewertet man die Funktionstüchtigkeit der Gallenblase mit: normale Kontraktionsfähigkeit, mäßige Kontraktionsfähigkeit und ungenügende/keine Kon-

traktion, so kann man die Gallensteinpatienten in drei Gruppen unterteilen, für die sich jeweils eine mittlere Dauer der Gallensteinanamnese errechnen läßt. Für die Gruppe mit normaler Kontraktion der Gallenblase wurde eine mittlere Gallensteinanamnese von 2 Jahren errechnet; für die Gruppe mit mäßiger Kontraktion der Gallenblase eine mittlere Dauer der Anamnese von 1,87 Jahren und für die Gruppe mit ungenügender oder fehlender Kontraktion der Gallenblase wurde eine Dauer der Gallensteinanamnese von 5,45 Jahren errechnet. Es läßt sich somit sagen, daß mit zunehmender Dauer einer Gallensteinerkrankung die Störungen in der Funktion der Gallenblase zunehmen.

B. Zur Pankreasfunktion

Die Analyse der durchgeführten Pankreasfunktionsprüfungen ergibt, daß die Pankreassekretion bei fast allen Gallensteinpatienten im Normbereich liegt.

Je nach Parameter wurden nur bei 8 - 17% der Patienten Sekretionswerte unter dem x-2s Bereich beobachtet. Betrachtet man die ausgeschiedenen Mengen von Amylase, Lipase und Trypsin im Duodenalsaft nach ekbolischer Stimulation, so ergibt sich folgendes Bild: Nach CCK/Sekretin-Reiz lagen die Sekretionswerte für Amylase bei 14,3% der Patienten unter der 2s Marke, für Lipase und Trypsin bei je 11,4% der Patienten unter dem 2s Bereich.

Nach Kombinationsreiz fanden sich bei 17,1% der Patienten die Amylase- und Trypsinwerte unter der 2s Grenze, die Lipasewerte lagen bei 8,6% der Patienten unter dem x-2s Normbereich.

Insgesamt ist also die ekbolische Pankreassekretion nur relativ gering gestört. So sind bei der Amylasesekretion noch die häufigsten Abweichungen von der Norm mit 14,3% bzw. 17,1% (je nach CCK/Sekretin- bzw. nach Kombinationsreiz) zu verzeichnen; es folgt die Trypsinausschüttung mit 11,4% bzw. 17,1%; am wenigsten ist die Lipaseausscheidung mit 11,% bzw. 8,6% der Patienten unter dem Normbereich betroffen, wobei die beobachteten Werte zumeist nur wenig unter der Norm lagen. Dies entspricht auch den früheren Arbeiten von AMANN, DREILING,

FORELL, WORNING (5, 38, 39, 40, 49, 50, 52, 176).

Die statistische Prüfung auf Unterschiede im Vergleich von Gallenstein- und Normalkollektiv mit dem Wilcoxon-Test (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%) ergab bei Gallensteinträger eine signifikant geringere Sekretion von Amylase und Trypsin nach Kombinationsreiz. Die Sekretionswerte für Lipase nach Kombinationsreiz und die Amylase-, Lipase- und Trypsinsekretionswerte nach CCK/Sekretin-Reiz waren nicht signifikant verändert. Da andererseits Patienten mit chronischer Pankreatitis eine unter der Norm liegende Enzymsekretion aufweisen, muß aus den Untersuchungsergebnissen geschlossen werden, daß die weitaus überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Cholelithiasis nicht zugleich an einer chronischen Pankreatitis leidet. Das entspricht auch dem intraoperativen, palpatorischen Befund der 24 operierten Patienten, der keine wesentliche pathologische Veränderung des Pankreas ergab. So wird auch durch die Funktion des Pankreas die klinische Beobachtung, daß die Koinzidenz von Gallensteinerkrankung und chronischer Pankreatitis selten ist, bestätigt, sowie sich aus klinischen Studien auch kein Anhalt ergibt, daß die Cholelithiasis ein ätiologischer Faktor bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis wäre.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Serumlipaseaktivität beim Gallensteinkollektiv (Kollektiv A, n = 35). So wurden bei drei Patienten (8,6%) unter basalen Bedingungen Aktivitätswerte über dem Normalbereich $x + 2s$ gemessen, nach CCK/Sekretin-Reiz waren es 11 Patienten (31,4%) und nach Kombinationsreiz 16 Patienten (45,6%). Interessant erscheint die Tatsache, daß schon unter basalen Bedingungen bei drei Patienten die Serumlipaseaktivität über dem Normbereich $x + 2s$ lag. Also ein Befund, der in Richtung Begleitpankreatitis ohne gleichzeitig stärkerem Pankreasfunktionsausfall auszulegen wäre, da klinische Zeichen für eine gestörte Pankreasfunktion bei den getesteten Patienten nicht gefunden wurde.

Der Anstieg der Serumaktivität in den pathologischen Bereich nach CCK/Sekretin- und nach Kombinationsreiz ist mit Vorsicht zu interpretieren. Einige Autoren (61, 117) sahen im Evokations-

test der Pankreasfunktion ein diagnostisches Mittel bei der Erkennung entzündlicher Pankreaserkrankungen. Von anderen Autoren wird jedoch die diagnostische Wertigkeit solcher Prüfungen stark angezweifelt (79, 151a), da bei nachgewiesenen chronischen Pankreatiden nur in etwa 5% der Fälle der Provokationstest pathologisch ausfällt, falsch positive Ergebnisse bei zahlreichen gastroenterologischen Erkrankungen jedoch in bis zu 31% der Fälle beobachtet werden, ohne daß sich Funktionsausfälle des Pankreas nachweisen lassen.

Bei den Patienten, die bereits unter basalen Bedingungen erhöhte Serumlipaseaktivität aufwiesen, ergab die Anamnese in einem Fall einen vor mehreren Jahren durchgemachten Schmerz, der retrospektiv möglicherweise als akute Pankreatitis zu interpretieren ist, bei den anderen zwei Patienten nur auf das Gallenleiden hinweisende anamnestische Angaben von 2 und 5 Jahren.

Betrachtet man das Ergebnis der Pankreasfunktionsprüfung dieser drei Patienten, ergibt sich folgendes Bild: Die Amylase-, Lipase- und Trypsinsekretion aller drei Patienten liegen nach CCK/Sekretin-Reiz im mittleren Normbereich, nach Kombinationsreiz im unteren Normbereich. Für eine chronische Pankreatitis typische Sekretionsveränderungen ließen sich also nicht nachweisen.

Das gesamte Kollektiv A von 35 Gallensteinpatienten betrachtend, ergab der Wilcoxon-Test für nichtgepaarte Daten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% basal, nach CCK/Sekretin- sowie nach Kombinationsreiz im Vergleich zum Normalkollektiv eine signifikant höhere Serumaktivität der Lipase.

Der Wilcoxon-Test, angewandt auf die Sekretion von Amylase, Lipase und Trypsin in das Duodenum sowie für die Serumlipaseaktivität zeigt, daß die Sekretion der Enzyme unterschiedlich stark betroffen ist. Dafür gibt es zwei Erklärungen. Die Enzymsekretion des Pankreas erfolgt nicht parallel, wie bisher zumindest für Gesunde angenommen wurde (133). Die Annahme dieser Parallelsekretion wird jedoch auch bei normalen Probanden aufgrund neuerer Analysen erschüttert (61, 108), es erscheint daher durchaus denkbar, daß funktionale Störungen der Pankreassekretion die Abgabe der verschiedenen Enzyme unterschiedlich stark be-

treffen.

Es müssen jedoch auch methodische Ursachen erwogen werden, die sich aus der Enzym-Substratreaktion ergeben und die für die verschiedenen Enzyme unterschiedlich sensibel sein können.

An einem anderen Kollektiv von Gallensteinträger (Kollektiv B, n = 12) wurde die Pankreasfunktion vor und nach Cholezystektomie untersucht. Die Analyse der Enzymaktivität im Duodenalsaft (Amylase, Lipase und Trypsin) ergab nach CCK/Sekretin-Reiz im Mittel einen geringen Abfall nach Cholezystektomie im Vergleich zur Enzymaktivität vor Cholezystektomie. Nach Kombinationsreiz war ein geringer Anstieg der Enzymsekretion in das Duodenum nach Cholezystektomie festzustellen. Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergab beim Vergleich der Sekretionswerte für Amylase, Lipase und Trypsin nach CCK/Sekretin-Reiz sowie nach Kombinationsreiz keinen signifikanten Unterschied (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%) für das Kollektiv von Gallensteinträger vor und nach Cholezystektomie.

Bemerkenswert ist das unterschiedliche Verhalten der Serumlipase gegenüber den Pankreasenzymen im Duodenalsaft, denn im Mittel fiel die Serumaktivität nach Cholezystektomie gegenüber der Aktivität vor Cholezystektomie sowohl unter basalen Bedingungen als auch nach CCK/Sekretin-Reiz ab. In beiden Fällen war jedoch der Aktivitätsabfall nach Wilcoxon nicht signifikant (für eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%). Ob die Serumlipaseaktivität für einen empfindlicheren Parameter der Pankreasfunktion als die im Duodenalsaft analysierten Pankreasenzyme: Amylase, Lipase, Trypsin angesehen werden kann, bleibt aufgrund der oben diskutierten Ergebnisse fraglich. Desgleichen die Verminderung der Serumlipaseaktivität nach Cholezystektomie im Sinne einer Entlastung des Pankreas nach Cholezystektomie von einer möglichen pathogenen Einwirkung der steintragenden Gallenblase zu interpretieren, erscheint zwar möglich, ist aber nicht zwingend.

Die anamnestische Erforschung des Krankheitsverlaufes der Patienten zeigte, daß auch bei Patienten mit länger bestehendem Gallensteinleiden keine Häufung pathologisch veränderter Pan-

kreassekretion gegenüber dem Rest der Patienten besteht. Ein in diesem Sinne durchgeführter Wilcoxon-Test ergab für eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Pankreassekretion zweier Untergruppen mit verschieden langer Gallensteinanamnese.

Daß die exokrine Pankreassekretion prä- und postoperativ sich nicht signifikant unterscheidet, obwohl eine Abhängigkeit der Pankreasfunktion vom Ausmaß des Galleflusses gesichert wurde, während die Bilirubinabgabe durch den operativen Eingriff signifikant herabgesetzt ist, könnte vielleicht so erklärt werden, daß zwischen Bilirubinausscheidung und Pankreasenzymsekretion eine semilogarithmische Dosis-Wirkungsbeziehung besteht, und ein numerisch deutlicher Unterschied bei logarithmischer Darstellung erheblich relativiert wird.

Insgesamt lassen die durchgeführten Untersuchungen keinen Hinweis darauf erkennen, daß bei Vorliegen von Gallensteinen die Pankreassekretion solcherart verändert ist, daß darauf eine akute Pankreatitis erklärlich wäre.

Bei kritischer Einschätzung der in 3.5. beschriebenen Koinzidenzen zwischen verminderter Gallensalzsekretion und akuter Pankreatitis sowie der Ergebnisse der in 4.2. angestellten Untersuchungen erscheint die Feststellung berechtigt, daß verminderte Gallensalzsekretion weder einziger noch wesentlicher ätiologischer Faktor akuter Pankreatitiden ist, die als Folgeerkrankung von Cholelithiasis auftreten.

5. Literaturverzeichnis

1. Acosta, J.M. and C.L. Ledesma: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N.Engl.J.Med. Feb.28 (1974), 484-487
2. Admirand, W.H. and D.M. Small: The physiochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J.clin.Invest.47 (1968), 1043-1052
3. Alboe, R., W. Silen and L.Goldmann: A critical clinical analysis of acute pancreatitis. Arch.Surg. 86 (1963), 1032-1038
4. Altvater, G. und B.Karitzky: Pankreatitis und Pankreasnekrose. Bruns Beitr.klin.Chir.186 (1953), 374-382
5. Ammann, R.W., B.Hammer and J.Fumagalli: Chronic pancreatitis in Zurich 1963-1972. Digestion 9 (1973), 404-415
6. Anderton, J.L., N.D.C. Finlayson, J.Nimmo, A.F. Smith and D.C.J.Shearman: Acid base changes due to secretin administration in normal patients and in patients with pancreatic disease. Scand.J.Gastroent.4 (1969), 335-339
7. Annis, D. and G.A.Hallenbeck: Effect of exclusion of pancreatic juice from duodenum on secretory response of pancreas to a meal.Proc.Soc.Exp. Biol.Med. 77 (1951), 383-385
8. Arnesjö, B. and E.Stahl: Taurocholat metabolism in patients with cholesterol gallstones. Scand.J.Gastroent. 8 (1973), 369-375
9. Bader, G., H.Holzhausen und E.G.Michelsen: Zur klinischen Pathologie der Cholezystopankreatitis anhand von Pankreasbiopsien. Zbl.allg.Path. 117 (1973), 27-35
10. Ban, J.L., F.M.Hirose, J.R.Benfield: Foreign bodies of the biliary tract. Annn.Surg.176 (1972), 102-107
11. Becker, V.: Pathogenese und pathologische Anatomie der chronischen Pankreatitis. Schw.med.Wschr. 100 (1970), 1194-1200
12. Berger, H.J.: Gallenwegserkrankungen und chronische Pankreatitis. Med.Welt 47 (1966), 2551-2552
13. Bergström K., K.Hellström, M.Kallner and G.Lundh: Familial pancreatitis associated with hyperglycinuria. Scand.J.Gastroent. 8 (1973), 217-223
14. Besancon, F., C.Marche et J.Parrot: Experimental lithiasis due to excess cholic acid in mice. Biol.et Gastro-Ent.II, (1970), 147-160
15. Block, M.A., R.J.Priest: Acute pancreatitis related to grossly minute stones in a radiographically normal gallbladder. Am.J.dig.dis.12 (1967), 934-938
16. Bouchier, I.A.D.: Gallstone formation. Lancet, Apr.10 (1971), 711-715

17. Braasch, J.W. and J.W. Harmon: Obstruction of the common bile duct by biliary duct carcinoma, chronic pancreatitis and pancreatic calculus in common duct. *Ann. Surg.* 176 (1972), 13-15
18. Braunsteiner, H., M. Herbst, S. Sailer und F. Sandhofer: Essentielle Hyperlämie und akute Pankreatitis. *Schw. med. Wschr.* 97 (1967), 698-702
19. Bremner, D.N., J. St. C. McCormick, J.W.W. Thomson and T.J. McNair: A study of cholezystektomie. *Surgery* 138 (1974), 752-754
20. Burton, P., E.M. Hammond, A.A. Harper, H.T. Howat, J.E. Scott and H. Varley: Serum amylase and serum lipase levels in man after administration of secretin and pancreozymin. *Gut* 1 (1960), 125-139
21. Burton, P., D.G. Evans, A.A. Harper, H.T. Howat, S. Oleesky, J.E. Scott, and H. Varley: A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin. *Gut*, 1 (1960), 111-124
22. Bornschein, W. und H.D. Weiß: Serumlipaseaktivität und endoskopische retrograde Pankreatikographie bei chronischer Pankreatitis. *Dtsch. med. Wschr.* 100 (1975), 297-308
23. Brühl, W.: Der Einfluß der Cholezystektomie auf die Lipidzusammensetzung der Lebergalle. *Schw. med. Wschr.* 105 (1975), 494-496
24. Brooks, F.P.: The neurohumoral control of pancreatic exocrine secretion. *Am. J. clin. Nutr.* 26 (1973), 291-310
25. Bartlett, M.K.: Might gallstones and recurrent pancreatitis have a common cause? *Arch. Surg.* 95 (1967), 887-891
26. Cahlin, F., I. Jönsson, S. Nilsson und T. Schersten: Biliary lipid composition in normolipidemic and prebeta hyperlipoproteinemic gallstone patients. *Scand. J. Gastroent.* 8. (1973), 449-456
27. Capitaine, Y., C. de Banos, L.G. Mott and H. Sarles: Action of ethanol on the pancreatic secretion in man. *Biol. Gastro-Enterol.* III, (1971), 193-198
28. Carter, A.E.: Kocher's preampullary approach for common bile duct calculi. *Brit. J. Surg.* 60 (1973), 117-118
29. Case, R.M. and T. Scratcherd: The action dibutyryl cyclic adenosine 3,5 monophosphate and methylxanthines on pancreatic exocrine secretion. *J. Physiol.* 223 (1972), 649-654
30. Case, R.M., M. Johnson, T. Scratcherd and H.S.A. Sherratt: Cyclic adenosine 3,5 monophosphate concentration in the pancreas following stimulation by secretin cholezystokinin-pancreozymin and acetylcholin. *J. Physiol.* 223, (1972), 669-675

31. Cowie,A.G.A., D.J.Sutor, S.E.Wooby and C.G.Clark: The calcium palmitate gallstone. Brit.J.Surg. 60 (1973), 16-18
32. Creutzfeldt,W. und H.Schmidt: Aetiology and pathogenesis of pancreatitis. Scand.J.Gastroent.Suppl.6 (1970), 47-62
33. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. 7. Auflage Basel 1968
34. Delachaume-Salem,E. und H.Sarles: Evolution en fonction de l'age de la secretion pancreatique humaine normale. Biol.Gastroenterol.III (1970), 135-146
35. Doerr,W.: Pankreatitis, Pathogenese, Formen, Häufigkeit. Langenbeck's Arch.klin.Chir. 292 (1959), 552-587
36. Doerr,W.: Fermententgleistung im Pankreas, pathologisch-anatomisch gesehen. Ärztl.Wschr.29 (1953), 681-690
37. Dragstedt,L.R. and R.A.Woodbury: The relation of bile to the secretion of pancreatic juice. Am.J. Physiol. 107 (1934), 584-588
38. Dreiling,D.A.: Studies of the pancreatic function. III. The use of the secretin test in the diagnosis of patients with the post-cholecystectomy syndrom. Gastroenterology 16 (1950) 162-
39. Dreiling,D.A.: Studies in pancreatic function IV. The use of the secretin test in the diagnosis of tumors in and about the pancreas. Gastroenterology 18 (1951), 184-196
40. Dreiling,D.A. and H.D.Janowitz; Inhibitory effect of new anticholinergics on the basal and secretin stimulated pancreatic secretion in patients with and without pancreatic disease. Am.J. dig.dis. 5 (1960), 693-694
41. Dreiling,D.A.: Studies in pancreatic function. I.Preliminary series of clinical studies with the secretin test. Gastroenterology, 11 (1948), 714-719
42. Edlund,Y.: The etiology and pathogenesis of acute pancreatitis. Schw.med.Wschr.100 (1970), 1174-1178
43. Edlund,Y., B.Norbaeck and L.Risholm: Acute pancreatitis, etiology and prevention of recurrence. Surg.Rev.25 (1968), 153-157
44. Elmslie,R., Th.T.White and D.F.Magee: The significance of reflux of trypsin and bile in the pathogenesis of human pancreatitis. Brit.J.Surg. 53 (1966), 809-816
45. Elmslie,R.: The effect of bile on the activation of trypsinogen and the activity of trypsin in pancreatic juice. Brit.J.Surg. 52 (1965), 465-470

46. Erlinger, S.: Bile secretion and multiplicity of hepatic excretory mechanism. *Biol. Gastro-Enterol.* II (1971), 105-112
47. Fahrländer, H., R.W. Amman, V. Becker, W. Creutzfeld und H. Sarles: Pathogenese und Verlauf der chronisch rezidivierenden Pankreatitis. (Pa-neldiskussion) *Schw.med.Wschr.* 100 (1970), 1200-1202
48. Forell, M.M., M. Otte, H.J. Kohl, P. Lehnert und H.P. Stahlheber: The influence of bile and pure bile salts on pancreatic secretion in man. *Scand.J. Gastroent.* 6 (1971), 261-266
49. Forell, M.M., M. Otte, B. Lechelt, O. Roder, H. Stahlheber, G. Thurmayer und R. Thurmayer: Einfluß der Cholezystektomie auf die excretorische Pankreasfunktion des Menschen. *Dtsch.med.Wschr.* 98 (1973), 930-934
50. Forell, M.M., H. Stahlheber und F. Scholz: Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas. *Dtsch.med.Wschr.* 90 (1965), 1128-1132
51. Forell, M.M., H. Stahlheber, F. Scholz, H. Beitelrock und M. Otte: Die Cholezystektomie als Ursache veränderter Pankreasfunktion. *Gastroenterologia* 107 (1967), 174-
52. Forell, M.M. und H. Stahlheber: Gallenwege und exokriner Pankreas. In: *Klinische Pathophysiologie.* (Hrsg.) Siegenthaler, W. 2. Auflage, 1972, Stuttgart, 762-782
53. Franke, H.: Das verschleppte Gallensteinleiden. *Zbl. Chir.* 88 (1963) 495-504
54. Franz, B. and J. Ch. Bode: Total plasma bile acid concentration in chronic hepatitis and cirrhosis. *Dtsch.Ges.Verdaunungs- u.Stoffwechselkr.* 6 (1972), 522-526
55. Frexinos, J., J.P. Boucard, D. Augier and A. Ribet: Ultrastructure of the dog exocrine pancreas following pancreozymin stimulation. *Biol.Gastroent.* I (1970), 13-26
56. Fritz, H., I. Trautschold, E. Werle: In: Bergmeyer, Methode der enzymatischen Analyse. Weinheim, 1970
57. Gastard, J. F. Jouhaud, T. Farbos, J. Loussouarn, J. Marion, M. Pannier, F. Renaudet, R. Valdazo and M. Gosselin: Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion* 9 (1973), 416-428
58. Gerolami, A., C. Crotte, A. Molle, Y. Varette, H. Sarles: Experimental lithiasis in mice. Comparison between action of cholic and taurocholic acid with and without added cholesterol. *Biol.Gastro-Ent.* I (1971), 23-32
59. Gillespie, J.: Observation on acute pancreatitis. *Brit. J.Surg.* 60 (1973), 63-65
60. Goebell, H., Ch. Bode und G. Lemberg: Lipase und Amylase im Serum bei Stimulation des normalen und geschädigten Pankreas mit Sekretin-Pankreozymin. *Dtsch.med.Wschr.* 94 (1969), 2086-2097

61. Goldberg, D.M. and K.G. Wormsley: The interrelationships of pancreatic enzymes in human duodenal aspirate. *Gut* 11 (1970), 859-866
62. Goidsenhoven, van, G.E., W.J. Henke, J.B. Vacca and W.A. Knight: Pancreatic function in cirrhosis of the liver. *Am. J. dig. dis.* 8 (1963), 160-165
63. Greenberger, J.N., F.T. Hatch, G.D. Drummey und K.I. Isselbacher: Pancreas and hyperlipemia. *Medicine* 45 (1966), 161-174
64. Griesmann, L.: Akute Pankreatitis. *Zbl. Chir.* (1939), 348-357
65. Grönzinger, K.H.: Ätio-Pathogenese der Pankreatitis. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 334 (1973), 322-332
66. Grönzinger, K.H.: Lokale und allgemeine Veränderungen bei der experimentellen Pankreatitis. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 292 (1959), 754-759
67. Green, G.M., W.J. Henke, J.B. Vacca and W.A. Knight: Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 140 (1972), 6-22
68. Geokas, M.C., D.R. Murphy and R.D. McKenna: The role of elastase in acute pancreatitis. *Arch. Path.* 86 (1968), 117-121
69. Grossmann, M.I.: Gastrointestinal hormones: spectrum of actions and structure-activity relations. In *Endocrinology of the Gut*. Edited by W.Y. Chey and F.P. Brooks, 1974 New Jersey
70. Hagen, P.O., E. Ofstadt and E. Amundsen: The relationship between phospholipase A and the histamin-releasing and hypotensive Effects of pancreatic exsudate. *Scand. J. Gastroent.* 4 (1969), 89-96
71. Hagen, P.O., E. Ofstadt and E. Amundsen: The nature of the phospholipase activity of pancreatic exsudate. *Scand. J. Gastroenter.* 4 (1969), 81-88
72. Hansson, K.: Experimental and clinical studies in aetiological role of bile reflux in acute pancreatitis. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 375 (1967)
73. Heller, F. and I.A.D. Bouchier: Cholesterol and bile salt studies on the bile of patients with cholesterol gallstones. *Gut* 14 (1973), 83-88
74. Henriksen, F.W.: Effect of vagotomy or atropine on the canine pancreatic response to secretin and pancreozymin. *Scand. J. Gastroent.* 4 (1969), 137-144
75. Henriksen, F.W.: Cholinergic effect on the canine pancreatic response to acidification of the duodenum. *Scand. J. Gastroent.* 4 (1969), 203-208
76. Herva, P.: Experimental biliary pancreatitis in dogs. *Scand. J. Gastroent.* 5 (1970), Suppl. 18
77. Herzog, R.J.: Gallstone migration and pancreatitis. *New Engl. J. Med.* May, (1974), 1201

78. Hess, W.: Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas. Stuttgart, 1961
79. Hoeden, van der, R., P. Wettendorf and A. Delcourt: Limits of the evocative pancreatic function test in the diagnosis of low-grade pancreatitis. Gut 14 (1973), 763-766
80. Hoferichter, J.: Zur Pathogenese der postoperativen Pankreasnekrose. Langenbecks Arch.klin.Chir. 38 (1964), 232-237
81. Hoffman, N.E., A.F. Hofmann and J.L. Thistle: Effect of bile acid feeding on cholesterol metabolism in gallstone patients. Mayo Clin.Proc. 49 (1974)- 236-239
82. Ishii, K., K. Nakamura, T. Takeuchi and T. Hirayama: Chronic calcifying pancreatitis and pancreatic carcinoma in Japan. Digestion 9 (1973), 429-437
83. Ivy, A.C. and H.C. Lueth: On bile stimulation of pancreatic secretion. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 24 (1927), 837-846
84. Jendrassik, L. und R.A. Cleghorn: Photometrische Bilirubinbestimmung. Biochem.Z. 289 (1937), 1-6
85. Jorpes, J.E. and V. Mutt: Clinical aspects of the gastrointestinal hormones secretin and cholecystokinin. Scand.J.Gastroent. 4 (1969), 49-57
86. Keclik, M., P. Fric, V. Smat and V. Friedberger: Chronic pancreatitis and choledochoduodenal anastomosis. Gut 9 (1968), 311-315
87. Keighley, M.R.B. and N.G. Graham: The aetiology and prevention of pancreatitis following biliary-tract operations. Brit.J.Surg. 60, (1973), 149-152
88. Knorre, D.: Zur Frage der entzündlichen Genese der akuten Pankreasnekrose. Münch.med.Wschr. 106 (1964), 204-206
89. Konturek, St.J. and P. Thor: Effect of diversion and replacement of bile on pancreatic secretion. Dig.dis. 18 (1973), 971-977
90. Kourias, B. und N.X. Papacharalampous: Die chronische Pankreatitis als Begleiterkrankung des Gallensteinleidens. Chirurg 37 (1966), 11-16
91. Kuntzen, H.: Die akute Pankreasnekrose. Langenbecks Arch.klin. Chir. 292 (1959), 588-600
92. Kunz, W.: Operationsindikation bei Solitärsteinen der Gallenblase. Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 131-133
93. Lagerlöf, H.O.: Pancreatic function and pancreatic disease. Acta med.Scand.Suppl.128 (1942), 1-289
94. Lataste, J. et J.F. Cossa: Calculs enclaves du bas choledoque et pancreatite aigue. Nouv.Presse medic.I (1972), 587-591
95. Linden, van der, W.: Bile acid pattern of patients with and without gallstones. Gastroenterology 60 (1971), 1144-1145

96. Mackay, C., J.N.Crook, D.J.Smith and R.A.McAllister: The composition of hepatic and gallbladder bile in patients with gallstones. *Gut*, 13 (1972), 759-762
97. Malagelada, J.R., L.W.Vay, E.P.DiMagno and W.H.J.Summer-skill: Differing sensitivities of Gallbladder and pancreas to cholecystochinin-pancreozymin in man. *Gastroenterology* 64 (1973), 950-954
98. Malagelada, J.R., L.W.Bay, E.P.DiMagno, and W.H.J.Summer-skill: Interaction between intraluminal bile acids and digestive products on pancreatic and gallbladder function. *J.clin. Invest.* 52 (1973), 2160-2165
99. Marks, I.N., S.Bank and I.H.Louw: Chronic pancreatitis in Wester Cape. *Digestion* 9 (1973), 447-453
100. Maurer, G.: Postoperative Pankreatitis. *Langenbecks Arch.Klin.Chir.* 292 (1959), 601-609
101. Maurer, G. und E.Asang: Gallenstein und Bauchspeicheldrüse. *Med.Klin.* 16 (1960), 630-637
102. Maurer, W. und E.Brug: Pankreatitis bei Magen- und Gallenwegsoperationen. *Münch.med.Wschr.* 38 (1971), 1220-1225
103. McCutcheon, A.D.: A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 9 (1968), 296-310
104. McCutcheon, A.D.: Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 5 (1964), 260-265
105. Mellanby, J.: The secretion of pancreatic juice. *J.Physiol.* 61 (1926), 419-435
106. Metz1, J., A.Radler, G.Kustor and E.Gimes: Experimental bile reflux pancreatitis in the dog. *Acta med.Acad.Sc.Hung.* 24 (1967), 57-66
107. Melzer, L.: Ergebnisse der Behandlung der akuten Pankreasnekrose durch Sanierung der Gallenwege. *Bruns Beitr.klin.Chir.* 199 (1959), 335-340
108. Minaire, Y., L.Descos, I.P.Daly, M.B.Bererd and R.Lambert: The interrelationships of pancreatic enzymes in health and diseases under cholecystokinin stimulation. *Digestion* 9 (1973), 8-20
109. Moshal, M.G.: A study of chronic pancreatitis in Natal. *Digestion* 9 (1973), 438-446
110. Nakajimas, S.: The action of the C-terminal octapeptide of cholecystokinin and related peptides on pancreatic exocrin secretion. *Gut* 14 (1973), 607-615
111. Nakamura, M., G.English and D.F.Magee: Relationship between pancreozymin and cholinergic stimulation of pancreatic secretion. *Cand.J.Physio. Pharmacol.* 47, (1969), 33-38
112. Nakayama, F.: Quantitativ microanalysis of bile. *J.lab. clin.med.* 69 (1967), 594-609

113. Nardi,G.L. and J.M.Acosta: Papillitis as a cause of pancreatitis and abdominal pain. Ann.Surg. 164 (1966), 611-621
114. Nowak, W., U.Sill, H.Lippert und R.Reding: Zusammenhänge zwischen Pankreas- und Gallensekretion. Zbl.Chir. 99 (1974), 1288-1291
115. Ofstad,E., E.Amundsen und P.O.Hagen: Experimental acute pancreatitis in dog. Scand.J.Gastroent. 4 (1969), 75-79
116. Ohlsson,K. und H.Tegner: Experimental pancreatitis in the dog. Scand.J.Gastroent. 8 (1973), 129-133
117. Olbermann,M., W.Prellwitz und S.Recke: Evokationstest mit Sekretin und Pankreaszymin als diagnostisches Hilfsmittel beim Oberbauchsyndrom. Dtsch.med.Wschr. 98, (1973), 8-11
118. Opie,E.L.: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull.Johns.Hopk.Hosp. 12 (1901), 182-188
119. Oswald,P., K.H.Niessen, F.Hartmann, E.Droste, G.Brüggmann und K.Schmidt: Untersuchung der Pankreas- und Gallenfunktion bei Säuglingen und Kindern. Z.Kinderhk. 116, (1974), 281-290
120. Otte,M., H.Stahlheber und M.M.Forell: Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz. Klin.Wschr. 53, (1975), 67-72
121. Otte,M., H.Stahlheber, M.Zoelch, M.M.Forell, G.R.Thurmayer und R.Thurmayer: Pankreassekretion des Menschen nach Stimulation mit Cholezystokinin/ Pankreozymin, Sekretin und Galle. Methodik und Normalwerte. Klin.Wschr. 51 (1973), 915-920
122. Otto,K.: Venöse Verbindungen zwischen Gallenblase und Pankreas. Bruns Beitr.klin.Chir. 219 (1972), 214-216
123. Papp,M., G.Ungvari, P.E.Nemeth, J.Munkacsí and L.Zubek: The effect of bile induced pancreatitis on the intrapancreatic vascular pattern in dogs. Scand.J.Gastroent. 4 (1969), 681-689
124. Pascal,J.P., N.Vaysse, A.Louis, D.Augier and A.Ribet: Variability of the sum of bicarbonate and chloride concentrations in the pancreatic juice of the dog. Scand.J.Gastroent. 4 (1969), 177-184
125. Petersen,H. and A.Berstad: The interaction between pentagastrin and Cholecystokinin on pancreatic secretion in man. Scand.J.Gastroent. 8 (1973), 257-263
126. Pinotti,H.W., O.M.de Sousa, J.B.Parolari, V.P.Conte, A.Raia and A.C.Netto: The dynamics of the main biliary duct and the mechanism of the bilio-pancreatic reflux. AmJ.dig.dis. 12 (1967), 878-890
127. Pomare,E.W. and K.W.Heaton: Bile salt metabolism in patients with gallstones in function gall-bladder. Gut 14 (1973), 885-890

128. Pomare, E.W. and K.W. Heaton: The effect of cholecystectomy on bile salt metabolism. *Gut* 14 (1973), 753-762
129. Poncelet, P. and A.G. Thompson: Action of bile phospholipids on the pancreas. *Am.J.Surg.* 123 (1972), 196-202
130. Porcher, P. and J. Caroli: Etude cineradiomanometrique du reflux wirsungien. *Rev.Int.Hepat.* 5 (1955), 875-883
131. Redinger, R.N., A.H. Hermann and D.M. Small: Effects of diet and fasting on biliary lipid secretion and relative composition and bile salt metabolism in the rhesus monkey. *Gastroenterology* 64 (1973), 610-621
132. Ribet, A.: Action synergique et antagonistes des hormones gastro-duodenales sur l'estomac, le pancreas et les voies biliaires. *Arch. franc.Malad.appar.digest.* 61 (1972), 507-511
133. Rick, W.: Der Sekretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik der Pankreasinsuffizienz. *Internist* 11 (1970), 110-117
134. Rick, W.: Zur Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas. *Acta Gastroent. Belg.* 28 (1965), 389-400
135. Sailer, F.X.: Kapillarmikroskopische Beobachtungen beim Einfluß von Galle auf die Bauchspeicheldrüse. *Med.Welt* (1966), 2444
136. Salzer, G.M., E. Olbrich and H. Kutschera: Zur Epidemiologie der Cholelithiasis. *Acta hepato-splenologica* 17 (1970) 65-
137. Sarles, H., J.C. Sarles, R. Camatte, R. Murat, M. Giani and C. Guen: Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut* 6 (1965), 545-559
138. Sarles, H. und J.C. Sarles: Ätiologie und Pathogenese der akuten und der chronischen Pankreatitis. In: Hemmel et al., Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Stuttgart, 1964
139. Sarles, H.: Ethio-pathogenese der chronischen Pankreatitis. *Schw.med.Wschr.* 100 (1970), 1190-1194
140. Sarles, H., J. Hanton, N.E. Planche, H. Lafont and A. Gerolami: Diet, cholesterol gallstones and composition of the bile. *Digest.disease* 15 (1970), 251-260
141. Sretcher, T. and R.M. Case: The role of cyclic adenosine-3,5 monophosphate (AMP) in gastrointestinal secretion. *Gut* 10 (1969), 957-961
142. Scribner, B.H. and I.C. Cailouette: Improved method for the bedside determination of bicarbonate in serum. *J.Am.med.Ass.* 155 (1954), 644-648
143. Seifert, G.: Das morphologische Bild der chronischen Pankreatitis. *Langenbecks Arch.klin.Chir.* 316 (1966), 264-276

144. Soloway, R.D., K.M.Powell, J.R.Senior and F.D.Brooks: Inter-realtionship of bile salts, phospholipids and cholesterol in bile during manipulation in the conscious dog. *Gastroenterology* 64 (1973), 1156-1162
145. Sum, P.T., S.A.Bencosme and I.T.Beck: Pathogenesis of bile induced acute pancreatitis in the dog. *Digestive dis.* 15 (1970), 637-646
146. Sutor, D.J. and S.E. Wooley: The nature and incidence of Gallstones containing calcium. *Gut* 14 (1973), 215-220
147. Schentke, K.U. und F.Renger: Stoffwechsel der Gallenlipide. *Dtsch.Z.Verd.-u.Stoffwechselerkr.* 34 (1974), 99-103
148. Schersten, T.: Formation of lithogenic bile in man. *Digestion* 9 (1973), 540-553
149. Schmieden, V. und W.Sebening: Chirurgie des Pankreas. *Langenbecks Arch.klin.Chir.* 148 (1927), 319-387
150. Schmidt, H. and W.Creutzfeld: The possible role of phospholipase A in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand.J.Gastroent.* 4 (1969), 39-48
151. Schmidt, H., W.Creutzfeld und E.Habermann: Phospholipase A - ein möglicher Faktor in der Pathogenese der akuten Pankreatitis. *Klin.Wschr.* 45 (1967), 163-164
- 151a. Schmidt, H. und C.Witthöft: Wert des Provokations(Evocations)-Tests für die Pankreasdiagnostik. *Leber, Magen, Darm*, 6, (1969), 227-234
152. Schmidt, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Pankreatitispathogenese. *Klin.Wschr.* 45 (1967), 600
153. Schmidt, H.: Neuere Vorstellungen zur Pathogenese der akuten Pankreatitis. *Internist* 11 (1970), 105-110
154. Schröder, H. und G.Göring: Über reaktive Pankreasbeteiligung bei Gallenwegsleiden. *Zbl.Chir.* (1971), 1614-1620
155. Schröder, H. und K.G.Voigt: Interstitielle Pankreatitis bei experimentellem Gallenwegsverschuß. *Langenbecks Arch.klin.Chir.* 310 (1965), 257-266
156. Schumann, H.D.: Zur Sanierung der Gallenwege nach akuter Pankreatitis. *Bruns Beitr.klin.Chir.* 202 (1961), 115-122
157. Schulz, C. und E.Schmidt: Gallenwegsverschuß und Enzymaktivität im Serum. *Klin.Wschr.* 45 (1967), 162-163
158. Schütz, H.B., S.Andersson and H.Lagerlöf: Pancreatic exocrine secretion in normal subjects by continous infusion of pancreozymin and secretin. *Scand.J.Gastroent.* 4, (1969), 597-602
159. Stinson, J.C., A.H.Baggenstoss and C.G.Morlock: Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver. *Am.J.clin.Path.* 22 (1952), 117-121

160. Thomas, J.E. and J.C.Crider: The effect of bile in the intestinal on the secretion of pancreatic juice. *Am.J.Physiol.* 138 (1943), 548-552
161. Thomas, J.E.: Mechanism of action of pancreatic stimuli studied by means of atropinelike drugs. *Am.J.Physiol.* 206 (1964), 124-128
162. Uys, C.J., S.Bank and I.N.Marks: The pathology of chronic pancreatitis in Cape Town. *Digestion* 9 (1973), 454-468
163. Vlahcevic, Z.R., C.C.Bell and L.Swell: Significance of the liver in the production of lithogenic bile in man. *Gastroenterology* 59 (1970), 62-69
164. Vlahcevic, Z.R., C.C.Bell, I.Buhac, I.T. Farrar and L.Swell: Diminished bile acids pools size in patients with gallstones. *Gastroenterology* 59 (1970), 165-173
165. Vlahcevic, Z.R., T.Yoshida, P.Juttijudata, C.C.Bell and L.Swell: Biliary lipid secretion in patients with cirrhosis and its relevance to gallstone formation. *Gastroenterology* 64 (1973), 298-303
166. Vosschulte, K. und E.Wagner: Chirurgische Maßnahmen bei chronischer Pankreatitis. *Chirurg* 39 (1968), 307-312
167. Wanke, M., V.Geiger und D.Bockelmann: Pathologisch-anatomische Befunde an Leber und Pankreas bei Erkrankungen des Gallengangsystems. *Med.Welt* (1969), 765-776
168. Wanke, M. und K.H.Grönzinger: Organveränderungen bei experimenteller Pankreatitis. *Langenbecks Arch. klin.Chir.* 310 (1965), 36-52
169. Weber, H.: Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum. *Dtsch.med.Wschr.* 90 (1965), 1170-1174
170. Weiner, St., L.Gramatica, L.D.Voegle, R.L.Hauman and M.C.Anderson: Role of the lymphatic system in the pathogenesis of inflammatory disease in the biliary tract and pancreas. *Am.J.Surg.* 119 (1970), 55-61
171. Weitz, G.: Häufigkeit der Pankreasbeteiligung beim Gallensteinleiden. *Langenbecks Arch.klin.Chir.* 292 (1959), 614-618
172. Wense, G.: Akute Pankreatitis und Ikterus. *Zbl.Chir.* 93 (1968), 1401-1404
173. Wormsley, K.G.: The response of infusion of a Combination of secretin and pancreozymin in health and disease. *Scand.J.Gastroent.* 4 (1969), 623-632
174. Wormsley, K.G.: A comparison of the response to secretin, pancreozymin and a combination of these hormones in man. *Scand.J.Gastroent.* 4 (1969) 413-417
175. Wormsley, K.G.: Stimulation of pancreatic secretion by intraduodenal infusion of bile salts. *Lancet* (1970), 586-588

176. Worning, H., S. Müllertz, E. Hess, Thaysen and H. O. Bang:
pH and concentration of pancreatic enzymes in aspirates from the human duodenum during digestion of a standard meal in patients with biliary or hepatic disorders. Scand. J. Gastroent. 2 (1967), 150-156
177. Yau, W. M., G. M. Makhlouf, L. E. Edwards and I. T. Farrar: Mode of action of cholecystokinin and related peptides on gallbladder muscles. Gastroenterology 65 (1973), 451-456
178. Zieve, L. and B. Mulford: Response of patients with cirrhosis to secretin and pancreozymin. Am. J. dig. dis. 12 (1967), 303-309

An dieser Stelle möchte ich

Herrn Professor Dr.med. Max Michael FORELL für die Überlassung des Themas und seine großzügige Förderung danken.

Herr Dr.med. Michael OTTE

hat mich bei meiner Arbeit immer bereitwillig unterstützt.

Ihm danke ich sehr herzlich für die vielen wertvollen Diskussionen.

Lebenslauf

Am 18. März 1943 wurde ich als Sohn des Diplom-Ingenieurs Eduard Dengl und seiner Ehefrau Gertrude, geb. Schmidt, in Temeschburg/Rumänien geboren.

Von 1950 bis 1961 besuchte ich deutschsprachige Grundschule und Gymnasium in Temeschburg und legte dort im Juli 1961 mein Abitur ab.

In den Jahren 1961 bis 1966 studierte ich an der Fakultät für Elektronik und Nachrichtentechnik der Bukarester Technischen Hochschule und legte dort im Juli 1966 die Diplomprüfung ab.

Im Sommer 1969 siedelte ich in die Bundesrepublik Deutschland um.

Ab Wintersemester 1971/72 studierte ich Medizin an der Universität München. Das Vorphysikum bestand ich im April 1972 und das Physikum im Oktober 1973.

Am 13. Dezember 1976 legte ich mein Staatsexamen in Medizin ab.

